

ANNÉE 1958

THÈSE

N°

342

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Marie-Rose GILLES

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 18 Avril 1931, à BOULOGNE-BILLANCOURT (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 7 Mai 1958

**LE 2-2 DI-PHÉNYL-3-MÉTHYL-4-
MORPHOLINO-BUTYRYL-PYRROLIDINE
BASE DEXTROGYRE (R 875 OU PALFIUM)**

**Etude de son emploi
comme adjuvant analgésique
per-opératoire en neuro-chirurgie**

Président : Monsieur J. SENEQUE, Professeur

LYON
Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1958

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Marie-Rose GILLES

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 15 Avril 1931, à BOULOGNE-BILLANCOURT (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 7 Mai 1958

LE 2-2 DI-PHÉNYL-3-MÉTHYL-4- MORPHOLINO-BUTYRYL-PYRROLIDINE BASE DEXTROGYRE (R 875 OU PALFIUM)

Etude de son emploi
comme adjuvant analgésique
per-opératoire en neuro-chirurgie

Président : Monsieur J. SENEQUE, Professeur

LYON
Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1958



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. H. BÉNARD, P. BROCCO, H. BULLIARD, F. CADENAT, E. CHABROL, C. CHAMPY, P. CHEVALLIER, R. DEBRÉ, E. DONZELOT, P. GASTINEL, G. GUILLAIN, E. HALPHEN, P. HARVIER, R. HAZARD, G. HEUYER, G. LAROCHE, C. LAUBRY, F. LEMAITRE, E. LÉVY-SOLAL, J. LHERMITTE, C. LIAN, M. LOEPER, G. MARION, P. MATHIEU, P. MOCQUOT, H. MONDOR, R. MONOD, P. MULON, E. OLIVIER, C. RICHET, A. STROHL, L. TANON, E. VELTER.

Doyen LÉON BINET.
Membre de l'Institut.

Assesseur JEAN VERNE.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.).
Anatomie pathologique	DELARUE (J.).
Anesthésiologie	BAUMANN (J.).
Bactériologie	FASQUELLE (R.).
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.).
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R.).
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.).
Clinique cardiologique	MOUQUIN (M.).
	SICARD (A.).
Cliniques chirurgicales	QUÉNU (J.).
	MENEGAUX (G.).
	MOULONGUET (P.).
Clinique chirurgicale carcinologique	REDON (H.).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	FÈVRE (M.).
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice	MERLE D'AUBIGNÉ.
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART
	D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MATHEY (J.).
Clinique génétique médicale	LAMY (M.).
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO
	(P.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.).
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.).
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.).
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.).
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.).
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G.).
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
	JUSTIN-BESANÇON
	(L.)
Cliniques médicales	DE GENNES (L.)
	MOREAU (R.).
	BARIÉTY (M.).
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie	DEBRAY (C.).
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-
	RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.).
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS
	(D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.).
	VARANGOT (J.).
Clinique d'obstétrique et de gynécologie (Tarnier)	LANTUÉJOUL (P.).
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.).
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.).
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE ((Julien)
Clinique de pneumo-ptisiologie	BERNARD (E.).
Clinique de psychiatrie infantile	MICHAUX (L.).
Clinique de puériculture	LELONG (M.).
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.).
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.).
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.).
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.).
Clinique urologique	FEY (B.).

	MM.		MM.
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		LÉVY (Mlle J.), Pr.
Neuro-chirurgie .	DAVID (M.)	Pharmacologie . {	s. ch.
Neurologie	LHERMITTE (F.)		N...
	GRASSET (J.)		N...
	LE LORIER (G.)		BARGETON (D.),
Obstétrique {	LEPAGE (F.)		Pr. s. ch.
	MERGER (R.)	Physiologie {	PARROT (J.), Pr.
	MORIN (P.)		s. ch.
	RAVINA (J.)		DEJOURS (P.)
	ROBEY (M.)		
Ophtalmologie .. {	BREGEAT (P.)	Physique méd. . {	GOUGEROT (L.)
	DESIGNES (P.)		N...
Orthopédie	JUDET (R.)		
Oto-Rhino-Laryn-		Pneumo - Phtisio-	
gologie	AUBRY (M.)	logie	KREIS (B.)
	MADURO (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	BRUMPT (L.-C.),	Psychiatrie infan-	
Parasitologie ... {	Pr. s. ch.	tile	MICHAUD (L.)
	CHABAUD (A.)	Rhumatologie ...	DELBARRE (F.)
	N...	Stomatologie ... {	CERNÉA (P.)
Pathologie expé-	LOEPER (J.)		CHAPUT (Mme A.)
riméntale {	MAURICE (P.)		
	JOSEPH (R.)	Thérapeutique .. {	CHASSAGNE (P.)
Pédiatrie - Puéri-	MOZZICONACCI (P.)		BERRAULT (M.)
culture	POLONOVSKI (C.)	Urologie	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS-AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT :

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale	MAYER (M.)
	HUGUIER (J.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
	LEGER (L.)	Clinique pédiatrique	LAPLANE (R.)
	PADOVANI (P.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
	ROUX (M.)		
Clinique médic. . {	DREYFUS (Gilbert)		
	KOURILSKY (R.)		
Clinique neuro-rhumatologique	DE SEZE (S.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur chargé de la direction de la bibliothèque Dr. HAHN (A.)

Conservateurs { Mlles DUMAITRE (P.),
 GOICHON (A.-M.)

Bibliothécaires { Mme CONTET (J.),
 Mlles LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.),
 QUIEVREUX (E.).

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN SENEQUE

*Professeur de Clinique Thérapeutique Chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Paris,*

Membre de l'Académie de Chirurgie,

Officier de la Légion d'Honneur.

En témoignage de notre gratitude.

A NOTRE MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MARCEL DAVID

*Neuro-chirurgien des Hôpitaux de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur.*

Qui nous a autorisée à recueillir dans
son Service les observations ayant fait
l'objet de cette thèse.

Nous le remercions de sa constante
bienveillance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE DELIGNE
*Anesthésiologiste du Centre Neuro-chirurgical
de l'Hôpital Sainte-Anne.*

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse, et nous a fait bénéficier de son
expérience et de ses conseils.

Nous le remercions de l'aide qu'il nous
a apportée.

INTRODUCTION

Plus encore peut-être qu'en chirurgie générale, les problèmes posés à l'anesthésiologiste par le malade neuro-chirurgical amènent à dissocier les éléments contenus dans le terme général un peu impropre d' « anesthésie ».

L'anesthésie neuro-chirurgicale doit être nuancée selon plusieurs facteurs (E. Woringer [64], P. Huguenard et P. Jaquenoud [47], G. Vourc'h [62]) :

— L'état général constitutionnel et préopératoire du malade, son état psychique souvent perturbé (aliénation mentale, éthylisme, toxicomanie).

— L'état de souffrance du système nerveux central, en particulier l'état de conscience, normal ou altéré, parfois jusqu'au coma.

— Le type d'intervention projeté, très variable : examens complémentaires tels qu'artério ou encéphalographies, interventions encéphaliques dont certaines approchent dangereusement les centres neuro-végétatifs, tandis que d'autres présentent un risque hémorragique important, interventions rachidiennes plus voisines des conditions d'intervention de chirurgie générale.

L'exigence principale en chirurgie encéphalique surtout est *la nécessité absolue d'éviter tout facteur susceptible de provoquer ou d'augmenter la turgescence cérébrale*. Dans celle-ci, l'œdème cérébral, l'engorgement vasculaire, la pression du liquide céphalo-rachidien sont étroitement liés. La technique anesthésiologique employée doit éviter tout obstacle au retour du sang veineux et toute hypercapnie ; c'est-à-dire éviter toute compression veineuse directe (position et fixation du malade) et toute hyperventilation (nécessité d'une bonne tolérance de la sonde endotrachéale, prévention de la toux, du broncho-

spasme, des vomissements, *maintien d'une pression moyenne à peu près nulle dans le circuit respiratoire en cas de ventilation assistée ou contrôlée, élimination parfaite du gaz carbonique*). Enfin l'anesthésiologiste doit s'abstenir d'employer tout agent qui pourrait avoir une action vasculaire hypertensive directe, et de provoquer la moindre surcharge circulatoire.

Ainsi, l'intervention neuro-chirurgicale *ne nécessite pas une narcose profonde*. Celle-ci est même facultative, de nombreuses interventions pouvant être pratiquées sous anesthésie locale. Ailleurs, la narcose est souhaitable. Mais si elle peut rester légère, elle doit être souvent très prolongée, tout en permettant un réveil post-opératoire rapide.

L'élément analgésique de l'anesthésie est plus ou moins important : les interventions rachidiennes réclament une analgésie très profonde, la chirurgie encéphalique nécessite, sauf pour certains temps opératoires, un niveau d'analgésie moins accentué.

Le relâchement musculaire n'est utile, sauf en chirurgie du rachis, que de façon transitoire, pour permettre l'intubation.

Le besoin d'une *protection neuro-végétative* varie selon la condition du malade, mais surtout selon l'intervention envisagée.

Enfin, *la réanimation pré, per et post-opératoire* doit fournir au malade des facteurs énergétiques et maintenir ou rétablir l'équilibre de la fonction circulatoire.

A la gamme étendue de moyens techniques et pharmacologiques à la disposition de l'anesthésiologiste, est venu s'ajouter récemment le produit dont nous essayerons, dans ce travail, d'étudier les caractéristiques, les modalités d'emploi, les avantages et les inconvénients éventuels.

Après avoir rappelé ses propriétés pharmacologiques telles qu'elles ont été étudiées expérimentalement, nous tenterons d'exposer les essais que nous en avons fait en clinique, et les conclusions, encore provisoires et incomplètes, que nous avons pu en tirer.

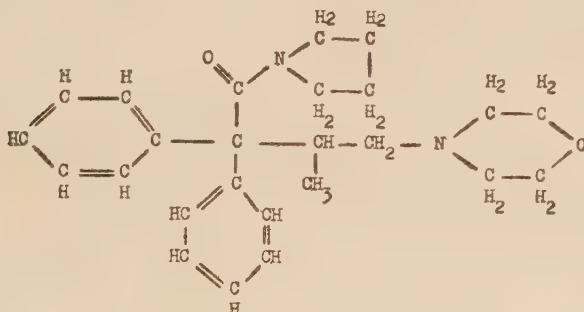
CHAPITRE PREMIER

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

ETUDE EXPERIMENTALE

La synthèse du R-875 a été réalisée par P. Janssen (Turnhout, Belgique), au cours de l'étude systématique d'une série de propylamines (P. Janssen [3], P. Janssen et coll. [8]).

Sa formule chimique développée est la suivante :



c'est la 2 : 2 *diphényl-3-méthyl-4-morpholino-butryl-pyrrolidine base dextrogyre*.

Le nom de Palfium lui a été donné par P. Janssen en hommage à Palfijn ou Palfin, médecin et chirurgien belge du XVIII^e siècle.

La structure chimique du R-875.

Elle présente une certaine analogie avec celle d'un autre analogésique de synthèse, la *méthadone* ou amidone (di-phényl-

diméthyl-amino-isopropyl-butanone). L'une et l'autre substances peuvent être considérées comme des dérivés substitués d'une diphényl-propylamine. Par contre, cette structure est apparemment assez différente de celle de la *morphine* et d'autres analgésiques de synthèse tels que la péthidine ; en réalité, certains artifices d'exposition des formules, rompant par exemple le cycle phénanthrénique classique de la morphine, et mettant en évidence un carbone « analgésiphore », permettent d'établir une analogie structurale successivement entre morphine, péthidine, méthadone et R-875 (P. Deligné, travail à paraître) ; ce qui éclaire d'ailleurs l'action antagoniste commune de la N-allyl-normorphine envers chacun de ces analgésiques.

L'activité analgésique du R-875.

Elle a été étudiée chez l'animal (rat et souris en particulier) à l'aide de différentes méthodes (P. Janssen et coll. [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10], H. Jageneau et P. Janssen [2], D.K. de Jongh et coll. [11], Fr. Garcia-Valdecasas [1]) :

— Méthode d'Eddy dite du plateau chauffant ;

— Méthode d'Haffner : pression standardisée sur la racine de la queue chez la souris.

Le R-875, administré par voie sous-cutanée ou par voie orale, s'est montré :

5 à 15 fois plus actif que la méthadone ;

8 à 36 fois plus actif que la morphine ;

15 à 150 fois plus actif que la péthidine (Dolosal).

Pour des doses d'activité égale, la durée d'action de ces quatre produits est sensiblement la même ; cependant le temps de latence d'action est plus court pour le R-875.

Les résultats sont également positifs avec la méthode d'Amour et Smith (de Jongh et coll.), employant l'application de chaleur rayonnante sur la queue de l'animal. Or, seuls les analgésiques centraux, type morphine, élèvent par cette méthode le seuil de réaction à la douleur (J.R. Boissier et

coll. [33]). D'autres méthodes encore ont servi aux expérimentateurs : celle de Winder (chaleur rayonnante appliquée sur la peau du cobaye), celle de Reinhard et de Beer (stimulations électriques douloureuses) (Garcia-Valdecasas).

La toxicité aiguë du R-875.

Elle varie avec l'espèce animale utilisée pour l'expérimentation.

La dose létale rapportée à l'unité de poids varie en fonction inverse du poids corporel total de l'animal. Ainsi, elle est bien moindre chez le chien que chez la souris (Garcia-Valdecasas).

Cependant, de tous les analgésiques testés, le R-875 est le moins toxique. Sa marge de sécurité, exprimée par l'index thérapeutique (rapport entre la dose létale DL50, qui tue la moitié des animaux, et la dose équianalgésique DE50, qui produit un allongement déterminé du temps de réaction au stimulus douloureux chez 50 p. 100 des animaux) est de loin la plus forte, notion qui peut être ainsi résumée, pour les principaux analgésiques :

	Activité relative	Index thérapeutique
Morphine	1	10 à 95
Péthidine	1/5 à 1/2	2 à 12
Méthadone	1,2 à 2,8	4 à 10
R-875	8 à 35	15 à 225

Le R-875 s'est donc révélé être le plus actif et le moins toxique des analgésiques de type morphinique les plus courants.

Sa toxicité chronique est également faible, voire négligeable, en particulier pour le rein et le système hématopoiétique. L'expérimentation chez le rat n'a pu mettre en évidence *aucune accoutumance* : la dose létale d'une part n'augmente pas, l'effet analgésique d'autre part ne diminue pas après administration prolongée du produit. Le R-875 reste actif chez le rat accoutumé à la morphine.

Parmi les effets expérimentaux du R-875 sur les différents appareils, les plus importants concernent le système nerveux et les fonctions respiratoire et circulatoire (P. Janssen, P. Garcia-Valdecasas).

Le R-875 ne possède PAS DE PROPRIÉTÉS NARCOTIQUES. Ses effets *sur le système nerveux central* sont variables : à des doses assez fortes, il est

- dépresseur chez le chien ;
- convulsivant chez le lapin ;
- chez le rat exclusivement, il détermine une sorte de rigidité catatonique très particulière ;
- chez la souris, il provoque de l'agitation (comme la morphine).

Sur l'appareil respiratoire : le R-875 produit un effet dépresseur marqué, d'origine centrale bulbaire (comme les autres analgésiques).

Mais cette action dépressive est beaucoup plus marquée chez l'animal anesthésié qu'à l'état de veille :

- chez le rat *endormi à l'éther*,

une dose de 0,5 mg/kg de poids provoque une apnée suivie d'une respiration lente et anormale de type Kussmaül ou Cheynes-Stokes ;

une dose de 1 mg/kg provoque la mort par apnée.

Sous *anesthésie au chloralose*, l'effet est encore plus accentué.

- Chez le chien *non endormi*

des doses de 0,5 à 2 mg/kg ne provoquent qu'une dépression respiratoire passagère suivie d'une récupération rapide.

Les barbituriques accentuent également de façon considérable l'effet dépresseur respiratoire du R-875.

Si nous insistons particulièrement sur cet effet, c'est que nous en verrons l'importance dans la partie clinique de ce travail.

Au point de vue de la circulation, le R-875 apparaît chez l'animal (anesthésié ou non, ventilant spontanément ou artificiellement) comme un agent *hypotenseur* d'action constante,

progressive, modérée et prolongée. Il ne provoque pas de collapsus.

Chez l'animal entier, cette hypotension s'accompagne de façon constante d'une *bradycardie*. La bradycardie n'apparaît pas ou disparaît après section des vagues ou atropinisation, alors que l'hypotension n'est en rien affectée.

Chez l'animal spinal (chat), le R-875 ne provoque pas d'hypotension.

Ces faits tendent à prouver l'action centrale du produit, action qui n'emprunte pas les voies parasympathiques.

Le type d'hypotension provoqué chez l'animal par le R-875 évoque les effets des alcaloïdes du *veratrum album* ou du *rauwolfia*. Nous verrons ce qu'il en est en clinique humaine.

Il faut aussi signaler que l'on n'observe pas chez l'animal d'autres signes de la série parasympathique, tels que salivation ou myosis (celui-ci constant chez l'homme).

Le R-875 déprime les réflexes sino-carotidiens.

Enfin, contrairement à ce qu'on pourrait attendre, connaissant en particulier son effet hypotenseur, il n'est pas adrénolytique, mais au contraire potentialise chez l'animal l'action hypertensive de l'adrénaline (et de la noradrénaline).

QUANT AUX PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES DU R-875 chez l'homme, elles ont déjà fait l'objet de nombreuses publications ou communications (R. Soupault, J. Caroli et coll. [28, 29, 30], Deligné et M.R. Gilles [19], M. David et P. Deligné [18], G. Boudin et J. Barbizet [15, 16], J. Barbizet [14], F. Peeters [22, 23], H. Serre et coll. [27], L. Pinto Basto [24], P. Piulachs [25], J.-P. d'Ors [21], J. de Prada [26], F. Alvadez-Ude [12], P. Nayrac et H.-J. Martin [20], M. Bourgeois [17], S. de Sèze ; Langeron, Paget et Vincent ; Chapaux ; J. Hustin ; J. Lahaut ; Rousseau ; E. Ruggieri, etc...). Nous allons voir celles d'entre elles que l'utilisation du R-875 dans le domaine neuro-chirurgical nous a permis de mettre en évidence.

ETUDE CLINIQUE

Entre le 3 décembre 1956 et le 31 décembre 1957, 190 malades hospitalisés dans le Service de Neurochirurgie du Professeur Agrégé M. David (Hôpital Sainte-Anne, Paris) ont reçu du R-875 à titre d'analgésique pré, per ou post-opératoire.

D'autres malades du service ont reçu également du produit en dehors de toute intervention, au cours de syndromes douloureux (névralgies du trijumeau, par exemple), mais nous désirons nous limiter ici à l'étude du R-875 dans son emploi proprement anesthésiologique.

Nous verrons enfin que quelques sujets [4] ont reçu du R-875 afin de rechercher des modifications éventuelles de l'électro-encéphalogramme.

Les malades.

Parmi les malades (190) étudiés, se trouvaient :

- 9 enfants de 3 à 16 ans ;
- 105 hommes ;
- 76 femmes, l'âge maximum étant de 69 ans.

Mais 14 de ces malades ont subi deux interventions sous anesthésie comportant l'emploi de R-875 (2 enfants, 10 hommes, 2 femmes), si bien que 204 interventions ont fait l'objet d'une fiche anesthésiologique.

Les interventions.

Douze de ces interventions furent effectuées sans anesthésie générale, ou plus exactement sans narcose, sous anesthésie locale.

Dans ces cas, le R-875 fut donné à titre de prémédication ou de complément analgésique per-opératoire.

Les interventions pratiquées se répartissent ainsi :

Artériographies vertébrales	3
Injection intracarotidienne d'or radio-actif colloïdal (pour gliome kystique frontal)	1
Ligature carotidienne (pour anévrysme carotido-caver- neux)	1
Hématomes intracérébraux (malades dans un état très précaire)	2
Lobotomie bilatérale	1
Tumeurs intracérébrales (un hémangiome du cervelet et un gliome du corps calleux, chez des malades en mauvaise condition)	2
Interventions exploratrices (trous de trépan pour l'un, biopsie frontale pour l'autre)	2
Total	12

Les 192 interventions effectuées sous anesthésie générale peuvent être classées ainsi :

I — Hémisphères cérébraux et grande cavité : 100 interventions.

Gliomes	38
Méningiomes	16
Adénomes hypophysaires	2
Cranio-pharyngiomes	3
Cholestéatome	1
Anévrysmes artériels	11
Anévrysmes artério-veineux	2
Hématomes extra-duraux	1
Hématomes sous-duraux	1
Hématomes intra-cérébraux	2
Ostéomes, ostéochondromes	2
Hydrome sous-dural	1
Abcès du cerveau	1
Tumeurs métastatiques	2

Hémisphérectomies	2
Interventions exploratrices	3
Trépanations exploratrices ou ponctions	2
Ablation d'une zone épileptogène	1
Dérivations de L.C.R.	3
Obturations de fistule ethmoïdale	4
Interventions sur le trijumeau	2
2. — <i>Fosse postérieure : 14 interventions.</i>	
Tumeurs du 4 ^e ventricule	3
Gliome cérébelleux	1
Tumeurs vasculaires	4
Hématome cérébelleux	1
Tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux	3
Exploration	1
Ouverture du trou occipital	1
3. — <i>Stérotaxies encéphaliques : 38 cas.</i>	
Stérotaxies hypophysaires par voie nasale	20
Stérotaxies pour tumeurs	3
Stérotaxies pour maladie de Parkinson et stérotaxies fonctionnelles du thalamus	12
Repérages stérotaxiques divers	3
4. — <i>Rachis : 26 interventions.</i>	
Laminectomies	9
Hernies discales	9
Tumeurs nerveuses	2
Méningiomes dorsaux	2
Explorations de la queue de cheval	2
Angiomatose médullaire	1
Cordotomie	1
5. — <i>Divers : 14 interventions.</i>	
Interventions sur la paroi crânienne	10
Artériographies carotidiennes	1
Encéphalographies fractionnées	2
Lobotomies	1
Total	192

Les anesthésies utilisées.

Nous envisagerons successivement les trois périodes pré, per et post-opératoires, et au cours de chacune d'elles l'utilisation du R-875.

I. — Période pré-opératoire — Prémédication.

La *prémédication* utilisée habituellement dans le service comporte, par exemple :

— La veille au soir :

prométhazine (Phénergan), 0,025 g per os ;
et phénobarbital (Gardénal), 0,10 gr
ou mébubarbital (Nembutal), 0,06 à 0,10 g per os.

— Le matin de l'intervention :

une heure et demie avant :

mébubarbital, 0,05 à 0,10 g per os, facultatif ;

une heure avant :

prométhazine, 0,05 g ;	} par voie intramusculaire
péthidine (Dolosal), 0,10 g ;	
sulfate d'atropine, 0,00025 g	

avec des variantes liées à l'affection en cause (telles que papavérine avant les interventions vasculaires, antiépileptiques, clorpromazine, etc...).

Ces doses sont évidemment diminuées chez les sujets âgés ou fatigués, ou chez l'enfant. Chez le malade obnubilé, cas fréquent, voire quasi-comateux, la prémédication se réduit à l'administration d'atropine.

Enfin, il arrive que des malades soient opérés d'urgence ou peu de temps après la décision opératoire, et dans ce cas la prémédication est donnée par voie intraveineuse : prométhazine, péthidine, atropine, à doses fractionnées, ou atropine seule.

Nous avons utilisé le R-875 dans la prémédication de plusieurs façons :

— *Seul, par voie intramusculaire, chez 5 malades, à la dose de 5 ou 10 mg, une heure avant l'intervention.*

Observations :

— Effet analgésique marqué chez l'une des malades (atteinte d'un cancer du sein à un stade avancé et devant subir une stéréotaxie hypophysaire pour implantation d'or radioactif), qui signale en outre un certain degré « d'engourdissement ».

— Persistance ou accentuation de l'anxiété chez les 5 malades.

— Myosis.

— *Par voie intramusculaire encore, chez 4 autres sujets, à la dose de 5 à 20 mg, mais en y adjoignant mébubarbital, prométhazine, papavérine ou atropine.*

Observations :

— Meilleur résultat : malades calmes. Une des malades se montre cependant un peu anxieuse (âgée de 63 ans, elle avait reçu en outre atropine (1/4 mg) et prométhazine (50 mg) et l'on sait que cette dernière drogue est parfois responsable d'une certaine agitation chez le sujet âgé).

— Un des malades, âgé de 46 ans, éthylique, doit subir une ligature de la carotide droite comme opération palliative d'un anévrysme carotido-caverneux.

Il reçoit, environ 90 minutes avant l'intervention :

100 mg de mébubarbital per os ;

0,05 g de papavérine I.M. ;

0,020 g de R-875 I.M.

L'intervention se déroule sous anesthésie locale, afin de contrôler en permanence la motricité. Le malade est calme, très conscient, répondant parfaitement aux questions. Des stimuli douloureux violents, pratiqués à différents niveaux des deux côtés du corps, avant la ligature (piqûres, pincements) sont accusés comme des « contacts gênants ». On note en fin d'intervention une certaine logorrhée, que l'on peut attribuer à l'éthylisme, mais plutôt à l'importance de la dose de R-875 (20 mg), comme nous l'avons parfois observé. Aucune dépression respiratoire.

— Nous avons enfin utilisé le R-875 *en prémédication par voie intraveineuse*, de façon un peu particulière, dans 37 cas :

Le malade ayant déjà reçu une prémédication classique intramusculaire (prométhazine, péthidine, atropine), l'induction pouvait se faire simplement à l'aide de penthio-barbital et d'un curarisant fugace pour l'intubation, par exemple.

Mais nous avons remarqué que l'injection d'une dose minime de R-875 (2 mg IV en moyenne), pratiquée dans les 10 minutes précédentes, réduisait de façon sensible la dose-starter de barbiturate (0,50 g de penthiobarbital, au lieu de 0,75 g, par exemple).

Signalons que nous avons observé, *de façon constante*, un *myosis* apparaissant dans les 30 secondes suivant l'injection.

Un cas particulier : celui d'un homme de 49 ans, atteint de métastase vertébrale, et devant subir une stéréotaxie.

Ce malade souffrait atrocement de sciatique depuis plusieurs mois ; depuis deux mois, il était suivi dans un grand service de rhumatologie et prenait quotidiennement 40 mg de R-875 par voie buccale, avec un soulagement remarquable de ses douleurs (noter l'absence d'accoutumance, semble-t-il).

Il arrive en salle d'opération souffrant beaucoup, malgré la prémédication (pleurs, mouvements incessants). Après l'administration de R-875 intraveineux, 5 mg en 5 injections rapprochées, il est très soulagé, calme, détendu, capable de raconter son histoire. L'induction se déroule ensuite normalement.

Au point de vue de l'emploi du R-875 en prémédication, nous nous sommes donc rendu compte rapidement (d'où le petit nombre d'observations) qu'il ne devait jamais être utilisé seul, mais qu'il pouvait l'être en association, précédé par exemple par un hypnotique d'action rapide, tel le mébubarbital, et accompagné d'un parasympholytique type atropine.

En effet, il ne faut en attendre aucun effet dépresseur sur la conscience, ni aucune protection contre l'hypersécrétion salivaire ou bronchique, ni contre les incidents vagues éventuels de l'induction.

Son emploi se justifie par contre tout à fait *chez les malades qui souffrent* ; mais ici encore en association ; et plus accessoirement *en vue d'économiser l'anesthésique principal* utilisé, point assez intéressant lors d'interventions neurochirurgicales dont la durée peut atteindre 3 ou 4 heures et plus.

En dehors de ces cas nous avons gardé les prémédications habituelles. Nous avons parfois supprimé volontairement toute prémédication, ou du moins prescrit celle-ci sans péthidine, afin d'interférer le moins possible avec les effets respiratoires du R-875, que nous désirions étudier.

On pourrait aussi objecter à l'emploi de la péthidine le risque d'un effet antagoniste réciproque avec le R-875, ou tout au moins d'une absence de synergie d'action. Nous n'avons jamais observé cet effet, et il semble d'ailleurs qu'il ne se produise qu'avec des analgésiques de structure chimique encore plus voisine (P. Angibeaud, L. Buchel et J. Lévy : association de la méthadone et du J.L.1217 chez l'animal [31]).

II. — Période per-opératoire.

Au cours même d'interventions pratiquées chez 200 malades, nous avons administré du R-875, par voie intraveineuse, à titre d'analgésique complémentaire.

A. -- *Dans 6 cas, il s'agissait d'interventions pratiquées sous anesthésie locale :*

-- soit que l'intervention en elle-même fût relativement minime (artériographie vertébrale, ou biopsie frontale, par exemple) ;

— soit que l'état du malade fut particulièrement précaire (telle cette malade de 51 ans, arythmique, atteinte de métastases pulmonaires, et qui fut opérée d'une tumeur du cervelet).

Ces six malades avaient été prémédiqués :

— cinq par voie intramusculaire ;

— une (la malade déjà citée) à l'aide de R-875 donné par voie intraveineuse lente à la dose de 5 mg, ce qui fit disparaître rapidement sa céphalée.

Ils reçurent, en complément de l'anesthésie locale, du R-875 à des doses allant de 2 mg à 5 mg au total, injecté à la demande par des doses de 1 mg à la fois.

Observations :

— Dans 4 cas, bon résultat analgésique, les malades sont calmes. Chez l'une, l'intervention dure 4 heures (il s'agit de la malade déjà citée), elle ne semble pas souffrir lors des sutures terminales, alors que l'on peut penser disparu l'effet de l'anesthésie locale initiale.

— Dans un cas, le R-875 supprime bien la douleur qui persistait malgré l'anesthésie locale, mais non l'anxiété qui s'accompagne de tremblement. Cinquante mg de péthidine sont alors donnés en deux injections et le reste de l'intervention se déroule normalement.

— Dans un cas enfin, chez une morphinomane, le R-875 n'a également pas d'effet sur l'anxiété, et l'on complète par l'administration d'hydroxydione sodique (Viadril), 500 mg en perfusion lente. Résultat médiocre, on n'obtient qu'une désorientation assez gênante.

Ces quelques cas nous ont donc confirmé l'effet analgésique du R-875, ainsi que son absence de pouvoir hypnotique ou euphorisant.

B. — *Dans 2 autres cas, nous nous sommes adressé au R-875 en tant que dépresseur respiratoire bradypnéisant, effet que nous reverrons.*

Il s'agissait dans les deux cas d'hématomes intra-craniens traumatiques, chez des malades comateux présentant une hyperpnée d'origine centrale.

— Chez l'un, l'injection de 3,5 mg de R-875 ramène la fréquence respiratoire de plus de 30/minute, à 24.

— Chez l'autre, 4,5 mg font passer la fréquence de 46 à 25.

Ces deux malades décéderont quelques heures plus tard du fait de la gravité de leurs lésions.

C. — *Nous arrivons ainsi au groupe de cas le plus important : 192 interventions pratiquées sous anesthésie générale.*

De façon schématique, nous avons remplacé par du R-875 la péthidine que nous utilisions auparavant comme facteur analgésique.

Mais avant de passer en revue les différentes associations de drogues où nous avons été amenés à introduire le R-875, il faut rappeler les points généraux communs à ces anesthésies.

Nous avons déjà vu *la prémédication* employée.

Tous les malades sauf 5 *ont été intubés*. Deux l'ont été par voie nasale, les autres par voie buccale.

— Dans 171 cas à l'aide d'un curarisant fugace, l'iodure de succincurarium (Celocurine).

— Dans 14 cas à l'aide de gallamine (Flaxédil) ou de d-tubocurarine. Il s'agissait dans ces cas d'interventions sur le rachis, réclamant un certain degré de relâchement musculaire continu.

La sonde trachéale (sonde à ballonnet pour les stéréotaxies hypophysaires par voie nasale, sonde ordinaire ailleurs) était enduite d'un gel anesthésique hydrosoluble (chlorhydrate de pramoxine ou Tronothane). Son introduction était précédée d'une pulvérisation laryngo-trachéale avec une solution de tétracaïne à 1 p. 100.

Les malades inhalaient ensuite *un mélange protoxyde d'azote-oxygène* à 50 p. 100, donné en système ouvert, à l'aide d'une valve de Digby-Leigh.

La position du malade durant l'intervention était assez variable :

— décubitus dorsal souvent, mais fréquemment avec la tête antéréfléchie ;

— position demi-assise ou proclive, pendant tout ou partie de l'intervention, en particulier aux temps hémorragiques ;

— décubitus ventral pour les interventions rachidiennes et certaines interventions sur la face postérieure ;

— position assise enfin dans certains cas, stéréotaxies thalamiques par exemple.

La perfusion mise en route pour toute intervention un peu longue était un soluté glucosé (à 5 p. 100, ou mieux, lorsque nous en avons obtenu, à 10 p. 100 avec quelques unités d'insuline), ou bien encore du dextran. Bien entendu, du sang isogroupe chaque fois que la perte hémorragique était quelque peu importante, d'autant qu'il s'agissait souvent de sujets fatigués et sensibles à toute variation surtout rapide de leur masse sanguine.

Enfin, presque toujours, le neuro-chirurgien pratiquait une

anesthésie locale du plan superficiel à l'aide d'une solution de procaine additionnée d'adrénaline ; cette dernière drogue étant parfois responsable d'une poussée hypertensive passagère à la phase initiale de l'intervention.

L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE PROPREMENT DITE.

Nous avons résumé dans un tableau les diverses associations utilisées. Celles-ci sont nombreuses, et d'importance très inégale quant à leur fréquence d'emploi et à leur valeur.

Cela vient de ce que les principaux groupes : anesthésie « classique » au penthiobarbital d'une part, anesthésie potentialisée par des mélanges neuroplégiques d'autre part, ont été fractionnés par de multiples variantes. Variantes introduites dans un but d'amélioration ou de recherche, ou encore imposées au cours même de l'intervention par les réactions du malade, les difficultés ou les incidents.

Les drogues utilisées.

Elles se répartissent en plusieurs groupes :

— *Quatre narcotiques intraveineux*

dont deux sont des barbituriques :

— le penthiobarbital (Pentothal) ;

— le mébubarbital (Nembutal) associé parfois au précédent afin d'obtenir une narcose de base plus étalée et d'éviter une dépression respiratoire.

Les deux autres sont :

— l'hémi-succinate de 21-hydroxy-pregnanedione (hydroxydione-sodium ou Viadril) qui peut être le complément hypnotique des mélanges lytiques, mais surtout semble préférable aux barbiturates chez certains sujets comme les éthyliques chroniques, hyposensibles à l'action des narcotiques et prédisposés aux délires post-opératoires, les comateux (ou plutôt les sujets obnubilés), hypersensibles à tout dépresseur respiratoire, ou encore certains acromégales, qui ne peuvent être intubés que par voie nasale (P. Deligne [38], E.R. Kepes [52]).

— Enfin le chloréthiazol (SCTZ - Hémineurine) que nous avons eu à expérimenter au cours de la même période (H. Laborit et

coll. [54]). Son association au R-875 est encore à l'étude (P. Deligné, à paraître), mais d'ores et déjà il semble que son caractère d'hypnotique pur et sa courte durée d'action lui donnent une place intéressante pour certaines indications : acromégales, et surtout interventions pratiquées sous électrocorticographie.

— *Un analgésique de synthèse*, la péthidine (Dolosal), injecté isolément ou entrant dans la composition de mélanges lytiques.

Son emploi semble peu logique et, de fait, les cas où nous le retrouvons sont sans doute les moins intéressants pour l'étude du R-875. Mais la pénurie relative de ce dernier nous obligeait parfois à la parcimonie.

— *Quatre dérivés de la phénothiazine*, avec leur gamme variée de propriétés pharmacodynamiques :

- la prométhazine (Phénergan), facteur antihistaminique et hypnotique des mélanges lytiques ;
- la diéthazine (Diparcol), médicament précieux par ses effets vagolytiques, eupnéiques, asséchants et bronchodilatateurs ;
- la chlorpromazine (Largactil) ;
- et l'acépromazine (Plégicil), utilisée soit isolément comme potentialisateurs, soit comme constituants de mélanges lytiques.

— *Enfin un sympatholytique*, l'Hydergine (mélange à parties égales de dihydro-ergocornine, -cristine et -kryptine) employée pour réduire certaines tachycardies, et dans le mélange lytique M'2.

Dans les mélanges lytiques habituels, nous avons remplacé la péthidine par le R-875, obtenant ainsi les associations

— prométhazine (0,05 g) - Hydergine (0,0018) - R-875 (0,005 g), ou « M'2 », mais surtout :

— prométhazine (0,05 g) - acépromazine (0,02 g) - R-875 (0,010 ou 0,005 g), ou « M'3 ».

Les malades recevant ces mélanges ont dans certains cas été soumis à une réfrigération externe (vessies de glace et parfois ventilateur).

Bien d'autres associations seraient à étudier, par exemple avec la procaine (Novocaïne) ou la lignocaine (Xylocaine), les ganglioplégiques, etc...

Parmi les ganglioplégiques hypotenseurs, seul *le méthioplégium* (thiophanium, trimétaphan ou Arfonad) a été utilisé au cours de cette série d'observations. Il l'a été dans 12 cas seulement, pour obtenir des hypotensions passagères au cours de temps opératoires hémorragiques, et sans interférence d'action avec le R-875.

Nous verrons à part *les antagonistes* du R-875 (N-allyl-normorphine ou Nalorphine, et di-amino-phényl-thiazole, ou Daptazole).

Mode d'administration per-opératoire du R-875.

Le R-875 a été injecté par voie intraveineuse, à la dose de 0,5 à 2 mg, en solution diluée pour raison de commodité, dose renouvelée à la demande, chaque fois que l'anesthésie semblait s'alléger ou systématiquement en prévision de temps douloureux (ouverture, fermeture, certains temps méningés intracrâniens).

Rappelons son introduction dans les mélanges lytiques injectés en perfusion ; des injections fractionnées de R-875 pouvaient venir compléter l'anesthésie de base procurée par ceux-ci.

RÉSULTATS.

Nous prendrons pour type le groupe de malades chez lequel la technique employée fut la plus simple (penthiobarbital - protoxyde d'azote - R-875), puis nous verrons les renseignements apportés par l'emploi d'autres associations. Nous tenterons enfin de dégager des propriétés pharmacodynamiques du R-875 ainsi mises en évidence, ses avantages et inconvénients, et par suite les indications qu'il nous paraît posséder en anesthésie neurochirurgicale.

La série d'observations prise pour type comprend 99 cas (nous avons en effet écarté une quinzaine de fiches : celles des malades qui reçurent de la N-allyl-normorphine, par exemple, et que nous étudierons à part).

— *La durée moyenne* des interventions fut de 3 heures (3 h 8') (cette durée, comme celles que nous mentionnerons ultérieurement, est comptée à partir du début de l'anesthésie. L'intervention proprement dite débute une demi-heure environ

plus tard, après les manœuvres d'installation et de fixation du malade sur la table, le repérage cutané, etc...).

— *La dose totale moyenne de penthiobarbital* employée fut de 0,90 g (0,914).

— *La dose totale moyenne de R-875* fut de 4 mg.

— Rappelons que ces malades ne reçurent en outre que du *protoxyde d'azote*, inhalé en mélange à 50 p. 100 avec de l'oxygène, et un curarisant fugace pour l'intubation (en moyenne 0,05 mg d'iodure de succinyl-choline).

Nous avons pu constater tout d'abord une potentialisation nette du penthiobarbital et du protoxyde d'azote.

En effet, si au cours de ces interventions longues, certains malades (35) durent recevoir plus de 1 g de *penthiobarbital* (maximum : 1,90 g, dans un cas), de nombreux autres ne reçurent que la dose d'induction.

Nous avons vu qu'une dose de 1 à 2 mg de R-875, injectée quelques minutes avant celle-ci, permettait de réduire de façon appréciable la quantité de barbiturate nécessaire à l'intubation trachéale (0,25 à 0,50 g). Cette dose de R-875 est incluse dans le calcul de la dose globale peropératoire.

Il faut admettre aussi que notre conduite a pu être parfois imparfaite au point de vue du choix de l'une ou l'autre drogue pour pallier un allègement de l'anesthésie, quoique dans l'ensemble, les doses relativement importantes de l'une et l'autre se retrouvent sur les mêmes fiches : celles des malades « résistants ».

Dans ces conditions, le *protoxyde d'azote* acquiert une valeur particulièrement frappante. Par suite des conditions d'équipement du service (où s'effectuaient pendant la même période des travaux de réfection importants), il est arrivé quelquefois que ce gaz fasse brusquement défaut : dans la demi-minute suivante, l'opéré manifestait son réveil par une agitation motrice assez... inquiétante ! Il fallait parfois 0,20 g et plus de *penthiobarbital* pour ramener le calme. Rappelons qu'en dehors des phases d'ouverture de la boîte crânienne et des sutures terminales, l'intervention neurochirurgicale peut le plus souvent se dérouler dans un plan d'anesthésie légère. Une fois l'intervention terminée, le pansement fait, la suppression

du protoxyde d'azote était de la même façon suivie d'un réveil immédiat.

Nous avons constaté en second lieu une tolérance étonnante de la sonde endotrachéale sous anesthésie légère.

Le R-875 semble posséder une action antitussive puissante. Un allègement trop grand de la narcose se manifeste plus souvent par des mouvements des extrémités que par des secousses de toux. Grâce à cela nous avons ainsi comme une « marge de sécurité », car nous savons le retentissement excessivement fâcheux de la toux sur la turgescence cérébrale. Nous avons constaté que si elle apparaissait cependant, une réinjection de R-875 la faisait cesser rapidement.

Nous avons mis en évidence également cette action freinatrice de la toux au cours d'interventions ne portant pas sur l'encéphale : chez des malades qui à dessein n'avaient pas reçu d'anesthésie locale laryngo-trachéale. L'injection de R-875 a non seulement arrêté les efforts de toux apparus au réveil, mais encore a permis ensuite, sans en provoquer, le gonflement du ballonnet, ou même des mouvements de va-et-vient du tube endotrachéal. Nous avons même vu quelques malades rejeter leur canule bucco-pharyngée et garder la sonde, ou bien s'extuber eux-mêmes en fin d'intervention, sans tousser, et presque aussitôt répondre aux questions simples !

Mais surtout, et plus utilement, cette propriété du R-875, associée à son absence d'effet dépresseur sur la conscience, peut être mise à profit pour explorer l'activité électrique cortico-cérébrale. On peut ainsi concilier deux exigences : narcose très légère et intubation trachéale (G. Vourc'h et coll. [63], J. du Cailar et coll. [35], R. Kernén [53], J. Schneider [59, 60, 61]).

Le R-875 ne perturbe-t-il pas par lui-même les tracés électro-encéphalographiques ?

Dans ce groupe de malades, nous trouvons quatre observations comportant l'enregistrement per-opératoire de tracés électriques.

Par ailleurs des enregistrements à l'état de veille ont été recueillis chez quatre sujets, au Laboratoire d'Electroencéphalographie du Service de M. le Professeur agrégé M. David (MM. B. Dell et J. Bancaud).

Dans tous les cas, le R-875 n'a paru apporter aucune modification sensible aux ondes cérébrales corticales. L'injection intraveineuse de doses de 5, 10 et même 15 mg chez le sujet conscient (injection lente, bien entendu), ne fait apparaître aucune onde de sommeil. Le rythme de fond n'est pas modifié, la réactivité est conservée, parallèlement à l'état de conscience. Chez un de ces malades, conscient (enregistrement de contrôle), ayant reçu 1 mg de R-875 par minute jusqu'à 15 mg sans altération du tracé, une dose supplémentaire de 3 mg est injectée, provoquant une dépression respiratoire : à ce moment l'on observe quelques modifications de l'E.E.G., probablement par hypercapnie ou hypoxie (la dépression respiratoire cède à l'injection de N-allyl-normorphine, nous reparlerons de cet antagonisme).

La même absence d'effets au point de vue électroencéphalographique a été retrouvée par d'autres auteurs (P. Nayrac et H.-J. Martin : injection de 10 mg par voie intramusculaire chez 6 sujets [20]).

Pour illustrer ceci, nous pouvons rapporter l'observation d'une enfant de 4 ans et demi, chez qui fut pratiquée l'ablation d'une zone temporale épileptogène sous corticographie :

L'enfant arrive en salle d'opération, prémédiquée 75 minutes avant par voie intramusculaire (péthidine : 0,030 g, prométhazine : 0,025 g, atropine : 1/4 de mg).

L'induction est réalisée avec : penthiobarbital : 0,30 g, iodure de succinurarium : 0,025 g, intubation oro-trachéale après pulvérisation laryngo-trachéale. Anesthésie locale du scalp.

L'anesthésie est maintenue par l'inhalation de protoxyde d'azote-oxygène à 50 p. 100 (valve de Digby-Leigh), et l'injection à la demande de R-875 (3,5 mg au total en 6 fois). L'intervention est hémorragique, nécessitant deux flacons de sang.

Les enregistrements électriques débutent une heure et demie après l'induction : pour certains moments de l'enregistrement, la concentration de protoxyde d'azote est réduite ; à d'autres, l'enfant respire de l'oxygène pur ou à l'air libre.

La sonde est parfaitement tolérée. Selon les électro-encéphalographistes (J. Bancaud), l'activité électrique corticale est analogue à celle observée à l'état de veille : conservation de l'activité irritative (sharp waves) et des anomalies lentes, respect de leur répartition topographique. Les tracés s'améliorent après ablation de la zone épileptogène.

L'intervention se terminera plus de 4 heures après le début de l'anesthésie, l'enfant ne recevant en plus des doses citées que 0,025 g de penthiobarbital tout à la fin. Suites normales.

Au point de vue cardio-vasculaire, les injections répétées de doses minimales de R-875 ne modifient ni la tension artérielle, ni le pouls, en l'absence de dépression respiratoire.

Un myosis serré est d'observation constante. Par contre, et peut-être à cause de la prémédication, nous n'avons jamais observé les clonies du globe oculaire signalées par d'autres auteurs à la suite de l'injection intra-veineuse du produit (G. Boudin et J. Barbizet [15, 16]).

Nous avons gardé pour la fin, comme le plus important des effets secondaires du R-875, les observations faites *au sujet de son action sur les centres respiratoires*.

Les premiers essais d'administration per-opératoire du produit nous ont confirmé ce qui avait été déjà mis en évidence chez l'animal (P. Janssen et coll. [7, 9, 10], de Jongh [11], F. Garcia-Valdecasas [1]) et que l'on pouvait craindre par analogie avec les autres analgésiques centraux du type morphinique : l'apparition fréquente d'une modification importante du rythme ventilatoire.

Avec les doses et la technique que nous avons indiquées : injections de 0,5 à 2 mg répétées à la demande, on observe déjà souvent un certain degré de *bradypnée*. Sur les 99 cas de ce groupe, nous avons vu ce phénomène au moins 14 fois. Mais il faut pour cela certaines conditions : que l'injection soit trop proche de l'induction au penthiobarbital ou d'une réinjection de celui-ci, ou encore que les réinjections de R-875 soient très rapprochées (ce qui diffère alors peu d'une injection unique plus importante).

Cette bradypnée ressemble à celle provoquée par la péthidine : pause expiratoire prolongée, inspirations espacées, lentes et profondes. Pour un degré de ralentissement respiratoire moyen (8 inspirations par minute environ) la ventilation globale reste satisfaisante sans tendance tout au moins clinique à l'hypercapnie, sans montée tensionnelle : ce qu'explique l'augmentation de l'amplitude respiratoire. Mais chaque fois que la fréquence respiratoire est inférieure à 8, voire même lors

des courtes apnées (2 minutes) pouvant suivre immédiatement l'injection, nous assistons bien entendu manuellement la respiration. Cette bradypnée n'est d'ailleurs pas tellement transitoire : elle ne dure parfois que quelques minutes, mais peut atteindre 30 minutes ou une heure. Elle correspond à un stade d'analgésie profonde : le problème d'une réinjection de R-875 (ou mieux, d'une autre drogue moins dépressive) pendant la bradypnée ne se pose pas.

Rappelons les 2 cas vus précédemment, de malades comateux présentant une hyperventilation d'origine centrale, chez lesquels nous avons utilisé le R-875 dans l'unique but de ralentir la fréquence respiratoire.

Nous nous excusons de ne donner que des renseignements cliniques sur les effets respiratoires du R-875. A l'appui de ces impressions peut-être inexactes, il aurait fallu enregistrer la courbe respiratoire au spirographe, mesurer la ventilation globale au spiromètre ainsi que la consommation d'oxygène, voire même pratiquer des dosages des gaz du sang en fin d'intervention, comparativement avec d'autres modes d'anesthésie.

Le Docteur P. Huguenard a bien voulu recueillir, au Centre d'Anesthésiologie de l'Hôpital de Vaugirard (Service du Professeur Sénèque) *quelques tracés spirographiques*. Ceux-ci objectivent la bradypnée avec augmentation de l'amplitude provoquée par le R-875 chez le sujet endormi (tracés publiés dans l'article de M. David et P. Deligné [18]). Récemment, dans le service du Professeur R. Soupault, Th. Assaf a effectué 19 enregistrements spirographiques dont certains sous narcose (13). Il semblerait même qu'une ventilation globale accrue puisse résulter de la bradypnée ample due au R-875. Malgré quoi, il serait difficile de le considérer comme un analeptique respiratoire...

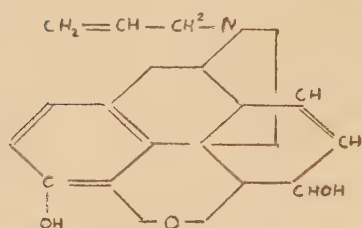
Avec le mode d'administration du R-875 que nous utilisons, une hypoventilation vraie paraît donc peu fréquente, et facilement corrigible. Mais un surdosage ou une susceptibilité individuelle particulière sont toujours à craindre. D'autre part la moindre hypoventilation est particulièrement fâcheuse en neurochirurgie, car elle risque d'accroître la turgescence cérébrale par l'intermédiaire de l'hypercapnie (E. Woringer [64], P. Huguenard [47], G. Vourc'h [62]).

Il est donc indispensable de disposer d'une *drogue antagoniste* efficace si possible électivement sur la dépression respiratoire. Nous avons essayé deux produits :

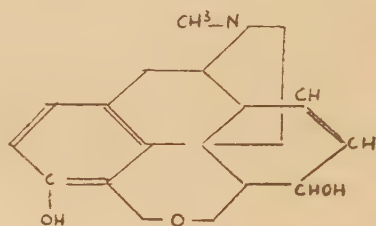
- la N-allyl-normorphine (Nalorphine) ;
- le di-amino-phényl-thiazole (DATP ou Daptazole).

a) *Le Chlorhydrate de N-allyl-normorphine (Nalorphine).*

Sa structure chimique est voisine de celle de la morphine :



N-allyl-normorphine.



Morphine.

Il est l'antagoniste des effets dépresseurs respiratoires et circulatoires de la morphine, mais aussi des analgésiques de synthèse à action morphinomimétique, bien que leur structure stéréo-chimique semble assez différente (cf. plus haut, p. 4).

Cet antagonisme a été mis en évidence par de nombreux auteurs (J. Auerbach et C.S. Coakley [32] ; J.E. Eckenhoff et coll. [39] ; F.F. Foldes et coll. [40] ; R. Hazard [42, 43, 44, 45] ; A.S. Keats [48] ; P.A. Radnay [57] ; C. Radouco-Thomas [58]). Il s'agirait d'un phénomène de compétition au niveau des centres respiratoires : l'affinité de ceux-ci pour l'antagoniste y serait plus grande que pour l'analgésique.

Ayant supposé qu'il en serait de même entre le R-875 et la N-Allyl-Normorphine, nous avons provoqué volontairement une dépression respiratoire chez 3 malades (malades intubés, l'anesthésie étant par ailleurs banale : penthiobarbital - protoxyde d'azote). Dans tous les cas, l'injection en une fois de 5 mg de R-875 par voie intraveineuse a déterminé en moins d'une minute une apnée. L'administration de N-allyl-normorphine a dose égale, soit 5 mg (1 cas), ou double (10 mg, 2 cas) a rétabli un rythme respiratoire normal en fréquence et en amplitude dans un délai de 45 secondes au maximum.

Observations :

1. - *Mme V.B., 24 ans* (ablation d'un méningiome intra-dural dorsal). La prémédication ne contient ni péthidine, ni R-875 (mébutal 100 mg per os ; clorpromazine 50 mg ; prométhazine 50 mg ; atropine 1/4 de mg).

Peu après l'induction (penthiobarbital 0,20 g, gallamine 0,06 g, intubation après pulvérisation locale), on injecte 2,5 mg de R-875, d'où une légère bradypnée passagère.

Une heure après l'induction (soit 25 minutes après l'incision), une dose de 5 mg de R-875 amène l'apnée en 45 secondes. On attend 2 minutes environ, en faisant quelques insufflations.

Puis l'on injecte 5 mg de N-allyl-normorphine : la respiration spontanée réapparaît en moins de 30 secondes. Au total la malade recevra pour une intervention de 3 heures (outre la N-allyl-normorphine) : penthiobarbital 0,45 g, gallamine 0,06 g, R-875 12 mg.

2. - *Mme Sc., 33 ans* (hernie discale). Bon état général. L'intubation pratiquée sous 0,50 g de penthiobarbital et 60 mg d'iodure de succinyl-choline est suivie de toux. Le niveau d'anesthésie est insuffisant. On injecte alors 2,5 mg puis quelques instants après 2,5 mg, soit 5 mg de R-875.

La toux cesse, mais la malade est en apnée. On donne alors 2 mg de N-allyl-normorphine, sans résultat, puis encore 3 mg sans reprise respiratoire.

On injecte encore 5 mg (soit 10 mg au total) : une respiration normale réapparaît aussitôt.

Nous avons également administré de la N-allyl-normorphine au cours de 2 enregistrements électroencéphalographiques sous R-875 chez des sujets conscients (nous avons à portée de la main tout ce qu'il fallait pour pratiquer une ventilation artificielle en cas de besoin) :

— L'un avait reçu 15 mg de R-875 à raison de 1 mg par minute, sans dépression respiratoire ni modification du tracé.

Une dose supplémentaire de 3 mg en une fois provoque un arrêt respiratoire de 1 minute (le malade ne s'en rendra d'ailleurs pas compte). Des altérations du tracé apparaissent alors, probablement par rétention de gaz carbonique.

L'injection de 10 mg de N-allyl-normorphine amène aussitôt la reprise respiratoire (ainsi d'ailleurs que des modifications électriques importantes) et une tendance lipothymique passagère.

— L'autre sujet reçut 8 mg de R-875 en injection lente, sans effet apparent sinon une sensation d'engourdissement au début, et peut-être un léger ralentissement respiratoire. Puis 15 mg de N-allyl-normorphine... dont l'injection fut suivie de phénomènes

subjectifs très désagréables à type de nausées et visions hallucinatoires colorées, phénomènes durables (12 heures) et... mémorables (car il s'agit d'une auto-observation !).

Cf. aussi A.-S. Keats et J. Telford [50].

D'autre part, nous eûmes l'occasion d'utiliser la N-allyl-normorphine au cours de deux interventions, contre des apnées accidentelles : il s'agissait de malades en mauvaise condition chez lesquels des doses étalées de R-875 réalisèrent cependant un surdosage ; la N-allyl-normorphine fut efficace dans les deux cas.

Les tracés spirographiques enregistrés par P. Huguenard à l'Hôpital de Vaugirard confirment cet antagonisme. De même, ceux que T. Assaf a réalisés à Saint-Antoine (M. David et P. Deligné [18] ; T. Assaf [13]).

L'efficacité de la N-allyl-normorphine comme antidote des effets dépresseurs respiratoires du R-875 étant ainsi vérifiée, nous avons ensuite pensé pouvoir associer systématiquement ces deux drogues comme l'ont été d'autres morphino-mimétiques et morphino-blocants (J. Auerbach et C.S. Coakley : alphaprodine (Nisentil) et levallorphan (Lorfan) [32] ; P.A. Radnay : dromoran et levallorphan [57] ; F.F. Foldes et coll. : péthidine ou alphaprodine et N-allyl-normorphine ou levallorphan [40]).

Dans neuf cas, nous avons mélangé les deux produits dans un rapport variable, de façon à déterminer la proportion optimale de l'antagoniste, c'est-à-dire la proportion minima efficace.

Le rapport R-875/N-allyl-normorphine a varié de 4/1 à 1/2.

Nous avons constaté qu'il fallait atteindre au moins le rapport 2/1 pour éviter la dépression respiratoire, voire l'apnée, consécutive à l'injection de 5 mg de R-875.

Il semble d'ailleurs que l'effet d'une telle dose, visant à espacer les réinjections, était bien inférieur en durée à celui d'une dose de 1 mg de R-875 seul (non dépressive) répétée 5 fois. Ceci nous a amenés à observer que, contrairement à ce que l'on pouvait espérer, la N-allyl-normorphine étant réputée elle-même analgésique aux doses fortes (A.G. Keats [49]), l'antagonisme se manifestait non seulement vis-à-vis des effets dépresseurs respiratoires du R-875, mais aussi de ses effets analgésiques. En effet, pour des interventions et des anesthésies

par ailleurs comparables aux cas précédents où, rappelons-le, la dose totale moyenne de R-875 était de 4 mg, cette même dose globale était ici 2 à 3 fois plus forte (4 à 17,5 mg, avec une dose moyenne de 12 mg).

La N-allyl-normorphine manifeste aussi d'ailleurs un antagonisme envers l'effet analgésique de la morphine (R. Hazard [43, 44]) et des autres morphinomimétiques, tels la méthadone (C. Radouco-Thomas [58]), mais avec une marge quantitative plus grande, semble-t-il, pour la méthadone, il faut une dose cinq fois plus grande pour passer de l'action antibradypnéisante à une action partiellement antianalgésique [58].

Nous n'avons pas poursuivi plus loin ces essais, en partie en raison de la rareté de la N-allyl-normorphine. Mais son association systématique avec le R-875 nous paraît sans grand intérêt pratique, et l'antidote spectaculaire qu'elle constitue devoir seulement être tenu en réserve pour le cas d'un surdosage ou d'une sensibilité particulière au R-875.

b) *Quant au di-amino-phényl-thiazole (D.A.P.T. au Daptazole)*, réputé antidote des effets dépresseurs respiratoires de la morphine (J. Mercier et coll. [55]), nous ne l'avons essayé que deux fois sans succès :

— Chez un homme de 38 ans (stéréotaxie du thalamus) :

L'injection de 5 mg de R-875 provoque l'apnée.

Une dose de 96 mg de D.A.P.T. est sans effet.

Après 7 minutes d'apnée (insufflations à l'aide du ballon), l'administration de 10 mg de N-allylnormorphine restaure en 45 secondes un rythme respiratoire normal.

— Chez un autre sujet de 56 ans (intervention intracrânienne exploratrice) :

L'apnée provoquée par 5 mg de R-875 injectés en une fois amène à ventiler artificiellement le malade pendant 40 minutes.

L'injection fractionnée de 300 mg de Daptazole est sans résultat.

Après 2,5 mg. de N-allyl-normorphine, reprise immédiate d'un rythme respiratoire à 16 mouvements par minute.

P. Deligné a, d'autre part, montré que la β -éthyl- β -méthylglutarimide (Mégimide ou Bémégride), de même que la classique association nicéthamide (Coramine)-strychnine, la lobéline, la caféine, etc..., possédaient une action antagoniste envers les effets dépresseurs respiratoires et même apnéisants du

R-875 ; il s'agit là d'une action neuro-stimulante, analeptique centrale, mais aux effets superficiels, s'épuisant rapidement, et à opposer à l'action « morphino-blocante » de la N-allyl-nor-morphine, qui agirait au niveau des récepteurs par déplacement de la molécule du morphino-mimétique ; ces observations feront l'objet d'une publication ultérieure.

LES AUTRES ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES EMPLOYÉES AVEC LE R-875.

Les narcotiques et neuroplégiques que nous avons énumérés au début de ce chapitre ont servi à réaliser des associations médicamenteuses que nous envisagerons assez rapidement : le R-875, tout en y montrant dans l'ensemble les mêmes effets que dans le schéma simple pris pour type de description, n'intervient pas beaucoup en lui-même dans leurs propriétés et indications.

L'introduction d'un neuroplégique dans le schéma : narcotique (barbiturate, hydroxydione ou SCTZ) - analgésique (R-875 ou péthidine) - protoxyde d'azote, relie en quelque sorte celui-ci aux anesthésies potentialisées à l'aide de mélanges plus complexes, voire complétées par une réfrigération externe active.

L'adjonction de *clorpromazine* (Largactil) dans 15 cas, d'*acépromazine* (Plégicil) dans 4 cas, a été faite dans un but de potentialisation de l'analgésie, ou de protection neuro-végétative, et accessoirement dans l'espoir que ces drogues pourraient prévenir les effets dépresseurs respiratoires du R-875 (effet « Nalorphine-like »).

Il s'agissait plutôt de malades soit présumés résistants à l'anesthésie (athlétiques, ou éthyliques, par ex.), soit au contraire relativement fatigués et devant subir une intervention longue et choquante.

Cette série est donc assez peu homogène.

Pour le groupe de 15 *malades ayant reçu de la clorpromazine* :

— la durée des interventions s'étage entre 2 et 5 heures (durée moyenne : 3 h 15 min (3 h 13 min) ;

— les doses totales moyennes sont :

— pour le penthiobarbital : 0,85 g (0,86) ;

— pour le R-875 : 5 mg ;

— pour la clorpromazine : 35 mg (35,3).

Pour les 4 *malades ayant reçu de l'acépromazine* :

— la durée moyenne des interventions est la même : 3 h 15 min ;

— les doses totales moyennes sont très voisines :

— pour le penthiobarbital : 0,85 g (0,83), dose calculée sur 3 sujets, le quatrième ayant reçu comme narcotique 500 mg d'hydroxydione ;

— pour le R-875 : 6 mg (5,87) ;

— pour l'acépromazine : 15,5 mg, dose logique, puisque moitié moindre que celle équivalente de clorpromazine.

L'emploi de l'acépromazine semble préférable : ce neuroplégique étant plus puissant, moins toxique et moins tachycardisant que la clorpromazine (P. Huguenard [47]). La tachycardie éventuelle peut être atténuée par l'Hydergine : 2 cas dans le groupe « clorpromazine ».

Parmi ces 19 malades, deux seulement ont présenté une bradypnée d'ailleurs passagère en relation avec une réinjection de R-875.

Reprenant les mélanges lytiques déjà éprouvés, nous avons remplacé la péthidine par le R-875 dans le mélange dit « M 2 » : péthidine - prométhazine - Hydergine, obtenant ainsi un mélange « M'2 » : R-875 (5 mg) - prométhazine (50 mg) - Hydergine (0,0018 g).

Au premier essai, nous avons observé en particulier une hypersécrétion importante. On peut supposer que ce mélange, où le R-875 ne paraît pas jouer le rôle de vagolytique que possède la péthidine, est trop déséquilibré dans le sens sympatholytique.

Ceci nous a amenés à utiliser une association : R-875 (5 mg) - diéthazine (250 mg) - Hydergine (1,8 mg) chez trois malades, tous trois obèses et résistants, mélange administré par doses fractionnées, à la seringue, et complété par du penthiobarbital.

Résultat satisfaisant, sans dépression respiratoire ni circulatoire.

Outre ces 3 cas la *diéthazine* (*Diparcol*) a été employée au cours de 10 anesthésies.

Il s'agissait soit de malades aux antécédents respiratoires connus (asthme, emphysème), ou encore Parkinsonniens, soit d'interventions au cours desquelles apparurent une tendance au bronchospasme, ou une hypersécrétion.

Dans cette série d'observations, la diéthazine, non seulement a eu un effet heureux sur la motricité et les sécrétions bronchiques, mais a semblé prévenir (sauf dans un cas) la dépression respiratoire ou tout au moins la bradypnée observée ailleurs avec le R-875 (effet « nalorphine-like »).

Nous pensons enfin, sans l'avoir encore expérimenté sous cette forme, que le mélange R-875 - diéthazine pourrait remplir le même rôle que l'association classique « péthidine - diéthazine » (Dipdol de P. Huguenard), comme prémédication chez le sujet porteur de tares respiratoires ou le vieillard, ou comme anesthésie de base complétée par exemple par une anesthésie locale.

Dans 23 cas, nous avons utilisé un mélange lytique de base, associant R-875, acépromazine et prométhazine, dérivé du mélange « M 3 » (péthidine - acépromazine - prométhazine) : nous y avons tout d'abord introduit le R-875 à la dose de 10 mg, pour 20 mg d'acépromazine et 50 mg de prométhazine, mais dans 6 cas sur 9 une bradypnée apparut et par la suite nous avons surnommé « M'3 » le mélange suivant :

R-875 : 0,005 g ;
acépromazine (Plégicil) : 0,020 g ;
prométhazine (Phénergan) : 0,050 g.

Le véhicule de la perfusion contenant ce « M'3 » était le plus souvent un soluté glucosé à 10 p. 100 additionné d'insuline (20 unités pour 500 cm³), parfois un soluté glucosé à 5 p. 100 ou du dextran. Sept malades sur 23 ne reçurent d'ailleurs qu'une fraction de mélange « M'3 ».

Le mélange lytique était administré en perfusion, celle-ci commencée 30 minutes environ avant l'heure prévue pour l'induction proprement dite, et continuée après celle-ci.

Dans 18 cas sur 23, le malade avait reçu auparavant une prémédication intramusculaire (le plus souvent prométhazine - atropine, sans péthidine).

La narcose fut complétée dans 19 cas, outre le protoxyde d'azote, par du *penthiobarbital*, dans 2 cas par de l'hydroxydione sodique (*Viadril*), dans 2 cas enfin par du *chloréthiazol* (SCTZ, Hémineurine).

Eventuellement des réinjections fractionnées (1 mg) de R-875 entretenaient l'analgésie.

Dans 5 cas, de petites doses de *méthioplégium* (Arfonad) servirent à réaliser une hypotension contrôlée de brève durée (R. Brodowsky et coll. [34], M. David et P. Deligné [36]).

D'autre part, dans 2 cas, une fois la neuroplégie établie, une réfrigération externe active fut appliquée à l'aide de vessies de glace et d'un ventilateur, accentuant ainsi l'hypothermie modérée quasi-constante avec ce mode d'anesthésie (Congrès de Bruxelles 1957 [56]).

Dans tous les cas, il s'agissait bien entendu d'interventions prévues comme longues, choquantes, hémorragiques, interventions les plus graves de toute notre série de malades : telles qu'anévrysmes ou malformations vasculaires, tumeurs de la fosse postérieure, tumeurs hypophysaires, hémisphérectomie... ; leur durée moyenne fut de 4 heures 15 min, comptée depuis le début de l'anesthésie, soit 3 h 15 min environ pour l'intervention elle-même.

Les résultats ont été satisfaisants, au moins équivalents à ceux obtenus sous mélange neuroplégique « M3 » (contenant péthidine au lieu de R-875).

La somnolence est apparue rapidement, après une cinquantaine de ml, et s'est accompagnée constamment de myosis.

La première dose de penthiobarbital (pour l'intubation) fut très réduite : 0,10 à 0,50 g ; la dose totale moyenne également (0,50 g).

On peut noter l'absence complète de dépression respiratoire, hormis les 6 cas déjà cités, où la proportion relative de R-875 était nettement trop forte.

La température centrale minima enregistrée fut 31°4 en fin d'intervention (avec réfrigération).

Au point de vue circulatoire : on note généralement une chute tensionnelle initiale modérée, en rapport avec l'élargissement du lit vasculaire, puis une stabilisation remarquable. Cette hypotension modérée (maximum vers 10) semble favo-

rable à la réduction du saignement. Une hypotension vasoplégique trop prononcée peut d'ailleurs être corrigée par une perfusion macromoléculaire (sang, plasma ou dextran désodé), et par injection de chlorure de calcium (élévation de la pression systolique avec élargissement de la différentielle, sans augmentation du saignement - J. du Cailar [35']).

Toute hypotension ultérieure est alors due le plus souvent à une hémorragie rapide et corrigée par le rétablissement de la masse circulante.

Le pouls s'accélère souvent au début de la perfusion, surtout si celle-ci est un peu trop rapide, puis se stabilise également vers 100 pulsations/minute. La chute thermique s'accompagne d'un ralentissement parallèle du rythme cardiaque (60 à 80).

Les propriétés générales du R-875 restent les mêmes que celles déjà étudiées : analgésie puissante, tolérance accrue de la sonde endotrachéale.

Enfin, le réveil suit généralement de quelques minutes l'arrêt de l'inhalation de protoxyde d'azote : le malade ouvrant les yeux et répondant aux ordres et questions simples. Il semble plus rapide qu'avec les mélanges à base de péthidine.

Nous rapporterons *quelques observations* à titre d'exemple :

1. - *M. Fl.*, 49 ans (malformations vasculaires intra-ventriculaires).

Etat général assez bon. Interventions antérieures en 1946 et 49 (ligature de la carotide interne gauche). Crises bravais-jacksonniennes.

Le malade arrive en salle d'opération, ayant reçu 40 minutes plus tôt une prémédication intra-musculaire (prométhazine : 25 mg ; péthidine : 50 mg). T.A. = 11, pouls = 88.

Mise en route d'une perfusion de soluté glucosé à 5 p. 100 (250 ml) contenant : R-875 10 mg ; acépromazine 20 mg ; prométhazine 50 mg.

Perfusion assez rapide : 125 ml en 15 minutes : à ce moment le malade dort ; pupilles en myosis, réflexe cornéen très positif.

L'intubation est faite sous penthiobarbital 0,10 + 0,10 g (0,20 g), et iodure de succincurarium (40 mg), après pulvérisation (vaseline percaïnée sur la sonde). T.A. = 11, pouls = 116.

La perfusion de M'3 est terminée 35 minutes après son début. Le malade ne recevra par la suite que 0,05 g de penthiobarbital.

Lors d'un temps opératoire plus hémorragique, la tension artérielle s'abaisse à 9. Elle est maintenue à 8,5 par l'injection de 10 mg de méthioplégium pendant la durée nécessaire à l'hémo-

stase, tandis que 200 ml de sang isogroupe sont perfusés, puis remonte à 13.

L'intervention se termine 3 h. 30 min. après le début de la perfusion de M'3.

Le pouls s'est stabilisé à 60 après l'intubation, la T.A. est à 13.

Aucune dépression respiratoire pendant toute l'intervention. Réveil sur table. Suites opératoires immédiates normales.

Doses totales utilisées :

R-875 : 0,010 g ;
acépromazine : 0,020 g ;
prométhazine : 0,050 g ;
penthiobarbital : 0,25 g.

2. M. J.D., 31 ans (anévrisme sylvien droit).

Prémédication :

mébubarbital : 60 mg per os ;
prométhazine : 50 mg I.M.

Le mélange lytique M'3 (R-875 5 mg, acépromazine 20 mg, prométhazine 50 mg dans 500 ml de soluté glucosé à 10 p. 100) est mis en route.

30 minutes plus tard, le quart du mélange a été administré. On applique des vessies de glace.

L'anesthésie est complétée par :

penthiobarbital : 0,50 g ;
iodure de succinurarium : 0,06 g.

L'intubation est précédée d'une pulvérisation locale.

Par la suite :

fin du M'3 ;
penthiobarbital : 0,50 g (1 g au total) ;
R-875 : 3,5 mg en 4 injections.

Le rythme respiratoire varie de 14 à 20.

Le pouls, à 100 au départ, se stabilise vers 60/min., tandis que la température, initialement à 36°8, atteint 31°4 en fin d'intervention.

La T.A., qui était à 13 au début, s'abaisse vers 9. Elle tombe à 8 de maxima lors des manœuvres chirurgicales au niveau de l'anévrisme.

Après clippage de celui-ci, la tension remonte à 11. Sang isogroupe : 400 ml.

L'intervention se termine environ 6 heures après le début de la perfusion de M'3, 5 heures après l'incision cutanée.

L'état du malade est satisfaisant. Les suites immédiates sont normales (un mélange lytique M3 contenant de la péthidine est

administré très lentement afin d'éviter un réchauffement trop rapide).

Décès le surlendemain.

3. - *M. J.J.*, 50 ans (gliome temporal droit).

Bon état général (180 cm, 85 kg). Etat de conscience normal.

Pas de prémédication.

Mise en route d'une perfusion de dextran (250 ml) contenant : R-875 5 mg, acépromazine 20 mg, prométhazine 50 mg.

La moitié (125 ml) s'écoule en 15 minutes : somnolence, myosis.

T.A. = 11/5, pouls = 100, respiration = 12.

On injecte alors 500 mg d'hydroxydione sodique (Viadril) en solution à 1 p. 100 (dans le tuyau de la perfusion).

Réflexe cornéen positif, relâchement musculaire.

On ajoute 50 mg d'iodure de succinurarium : intubation facile, non tussigène, puis inhalation de N20-O2 à 50 p. 100.

T.A. = 9/5, pouls = 108, respiration = 16.

L'incision est pratiquée 40 minutes environ après le début du M³.

Par la suite le malade recevra :

le reste du mélange ;

R-875 : 3 mg en 3 fois.

L'intervention se termine 3 heures après le début de la perfusion, soit 2 h. 30 min. environ après l'anesthésie du scalp. Sang isogroupe : 400 ml.

T.A. = 14/7, pouls = 88 (stable vers 80 après l'intubation), respiration = 16.

L'extubation est aréflexique, pas de sécrétions ; le malade ouvre aussitôt les yeux, serre la main à la demande, répond aux questions simples. Il est calme, ne souffre pas. Les suites opératoires sont normales (diurèse de 750 ml dans les 24 heures, pas de vomissements).

A noter les faibles doses utilisées :

R-875 : 8 mg ;

acépromazine : 20 mg ;

prométhazine : 50 mg ;

hydroxydione sodique : 500 mg (pas de barbiturique).

Il résulte de cette série d'observations que le R-875, dans le cadre des diverses associations médicamenteuses utilisées pour l'anesthésie générale de nos malades, se montre un adjuvant analgésique puissant ; bien qu'administré lui-même à doses minimales, il potentialise fortement les effets des drogues

employées concurremment, permettant de réduire de façon appréciable la posologie de celles-ci.

On peut évaluer approximativement que 5 mg de R-875 équivalent à 100 mg au moins de péthidine au point de vue de la puissance analgésique. Son pouvoir antitussique semble nettement supérieur.

Utilisé selon une technique prudente : doses fractionnées (0,5 à 2 mg), répétées à la demande, ou perfusion, il a peu d'effets secondaires et peu d'inconvénients ; il n'affecte apparemment en rien la fonction cardio-circulatoire.

Quant à ses effets dépresseurs respiratoires, nous avons vu qu'ils sont considérablement accrus par les narcotiques. Cependant, si le rythme respiratoire est assez souvent modifié (bradypnée ample), la ventilation globale reste satisfaisante, fait capital en neurochirurgie (tout au moins jugée cliniquement par l'absence de signes d'hypercapnie et de retentissement fâcheux sur la turgescence cérébrale). Ce risque de dépression respiratoire, qui peut être source d'appréhension dans l'utilisation du R-875, est du reste moindre avec l'emploi simultané de drogues à action « nalorphine-like » (neuroplégiques, et surtout diéthazine).

La N-allyl-normorphine en est éventuellement l'antidote spectaculaire. Nous pensons néanmoins que l'existence d'une *hypertension intracrânienne* importante contre-indique l'emploi du R-875.

De nombreux travaux déjà ont mis en évidence les résultats excellents obtenus en neurochirurgie par l'emploi des *respirateurs artificiels à pression alternative* : diminution étonnante de la turgescence cérébrale, avantage auquel il faut ajouter la réduction des doses d'anesthésiques nécessaires, la protection optima de la fonction cardiocirculatoire, voire même l'amélioration du métabolisme ionique cellulaire. Tous ces effets d'une ventilation correcte sont souhaitables, dans le cadre de la physiologie spéciale du sujet anesthésié et opéré (Le Delègue et coll. [37] ; D.N. Furness [41] ; P. Huguenard [46]).

Pour ce qui est du R-875, son effet dépresseur respiratoire deviendra peut-être une propriété intéressante sous ventilation artificielle (le service du Professeur M. David disposera prochainement d'un respirateur à pause réglable R.P.R.). En effet,

le choix est à faire entre deux modes d'adaptation à l'appareil de prothèse ventilatoire : relâchement musculaire périphérique par curarisation, ou dépression par action sur les centres respiratoires...

INDICATIONS PARTICULIÈRES EN NEUROCHIRURGIE.

Nous avons vu que le R-875 ne possède pas d'action hypnotique propre, ce qu'objective la conservation d'une activité électrique corticale normale.

Ce fait lui offre des indications particulières en neurochirurgie.

Il permet l'électrocorticographie peropératoire sous narcose ultra-légère, comme nous en avons rapporté un exemple pour l'ablation d'une zone épileptogène chez un enfant.

Il a aussi été utilisé *au cours d'explorations neuro-physiologiques à l'état de veille*. Voici les deux observations que nous possédons actuellement :

1. - *Mme S.M., 47 ans* (maladie de Parkinson, mise en place d'or radioactif par repérage stéréotaxique).

Aucune prémédication.

Le cadre stéréotaxique de Talairach est mis en place sans anesthésie locale, après administration intra-veineuse de 5 mg de R-875 (en 4 injections espacées de 10 minutes chaque), et inhalation complémentaire de protoxyde d'azote au masque (pendant 10 minutes). L'incision, la trépanation et l'introduction de l'électrode sont faites sous locale (lors du trou de trépan, la malade dit : « on se croirait dans la rue... »).

Des stimulations électriques pratiquées en divers points avec une intensité progressive déterminant le lieu électif où sera placé le fragment d'or radioactif (pars medialis du globus pallidus), d'après les modifications du tremblement (accentuation) et de l'hypertonie (réduction) qu'elles entraînent.

La malade est très coopérante, pendant les 2 heures que durent ces stimulations, calme, ne souffrant pas. Au total : l'intervention dure 3 h. 30 minutes. La malade a reçu 6 mg de R-875.

2. - *Mme Oc., 65 ans* (névralgie hémifaciale droite irréductible d'origine post-zostérienne, mise en place d'or radio-actif par repérage stéréotaxique).

Aucune prémédication.

Après injection de 2 mg de R-875 par voie intra-veineuse, la

malade cesse presque immédiatement de souffrir, quoique non prévenue.

Pendant l'installation du cadre stéréotaxique de Talairach, et la mise en place de l'électrode par un trou de trépan, 8 mg de R-875 sont injectés en 5 fois, avec le complément d'une inhalation de protoxyde d'azote.

Les stimulations électriques débutent environ 2 heures après la première injection de R-875 : la dose totale administrée est de 10 mg.

Des excitations pratiquées au niveau du ruban de Reil et du noyau semi-lunaire de Flechsig reproduisent la douleur, que la malade parfaitement consciente peut localiser avec précision : d'où la sanction thérapeutique (coagulation au niveau du ruban de Reil, dépôt d'or radio-actif au niveau du noyau de Flechsig).

Selon les électrophysiologistes, l'intensité des stimulations dut être anormalement élevée pour reproduire la douleur. Ce fait est sans doute à mettre au compte de l'effet analgésique du R-875 et pourrait peut-être donner une indication sur son lieu d'action...

III. — Période post-opératoire.

L'administration per-opératoire de R-875 ne retarde pas le réveil, comme nous l'avons vu, tout en maintenant un bon niveau d'analgésie jusqu'à la fin de l'intervention. Cette analgésie persiste en général pendant plusieurs heures. Le malade reste calme et conscient, ou se rendort d'un sommeil naturel.

Dans les premières 24 heures après l'intervention, nous avons relevé quelques cas de vomissements (moins de 10), survenus surtout chez des enfants.

La diurèse ne semble pas modifiée. Signalons quelques rétentions d'urines post-opératoires, mais toutes survenues après des interventions basses sur la moelle, et dont le R-875 ne semble pas responsable.

Nous n'avons observé aucun phénomène d'irritation veineuse en relation avec l'usage du produit.

Dans les suites plus éloignées, il est logique de penser que le R-875 n'est intervenu en rien, ni même le mode d'anesthésie employé lors de l'intervention : 29 malades sont décédés dans les jours ou semaines suivant celle-ci, du fait le plus souvent de la gravité de l'affection en cause. Pour nombre d'entre eux, une tentative opératoire n'avait été faite qu'avec un espoir très minime de survie, ou seulement dans un but palliatif.

D'autre part, nous avons utilisé le R-875 comme analgésique dans la période post-opératoire, chez une quinzaine de malades, soit par voie intra-musculaire, soit par voie buccale.

Il ne faut l'administrer qu'après réveil complet, lorsque réapparaissent des douleurs vraiment importantes (après interventions rachidiennes surtout), sous peine de potentialiser les narcotiques encore en circulation. Le soulagement se manifeste en 20 minutes environ, parfois après une exacerbation passagère de la douleur, et dure 3 à 4 heures, la même dose (5 ou 10 mg) pouvant alors être renouvelée.

Le produit est mieux toléré par voie intra-musculaire ou sous-cutanée que par voie buccale : après administration per os, le malade se plaint en effet souvent, dans les quinze minutes suivant l'injection, d'une sensation de malaise, avec vertiges, bourdonnements d'oreille, impression ébrieuse, nausées aux mouvements de la tête, sensations désagréables qui font place d'ailleurs rapidement à une bonne analgésie.

Ici encore, le R-875 ne semble pas posséder d'action hypnotique propre, mais le malade soulagé se laisse volontiers aller à un sommeil réparateur. Pour G. Boudin et J. Barbizet [16], le R-875 aurait parfois un effet de somnolence marqué, par action diencéphalique directe.

Reste le problème de l'apparition éventuelle d'une *accoutumance* ou d'une *toxicomanie* par assuétude : aux malades étudiés dans ce travail, nous n'avons pas administré de R-875 plus de quelques jours. Mais, dans le service même du Professeur agrégé M. David, P. Deligné a traité pendant des semaines et même des mois (8 mois pour un malade) un certain nombre de malades « chroniques ».

L'*accoutumance* apparaît pour de nombreux médicaments (morphine et morphino-mimétiques, mais aussi chloral, trinitrine, alcool, etc... : R. Hazard [42], p. 32) et se manifeste par l'augmentation progressive au cours du traitement de longue durée de la dose nécessaire pour produire un même effet, tandis que s'accroît la tolérance à une dose primitivement toxique. Mais, en pratique, il peut être difficile de faire la part d'une accoutumance vraie éventuelle, ou, s'il s'agit d'un analgésique, d'une augmentation de la douleur obligeant à donner des doses plus considérables de celui-ci.

Chez certains malades, recevant du R-875 depuis plusieurs semaines, la dose journalière a dû être augmentée ; il semble s'agir d'une intensification du syndrome douloureux (par exemple, chez un sujet atteint d'une récurrence inopérable de cancer du cavum), et non d'une accoutumance au sens propre du mot.

De même, l'administration prolongée du produit ne paraît pas créer *l'état de besoin* (assuétude), en dehors de la réapparition de la douleur et si le traitement est interrompu. L'arrêt du traitement, après suppression des phénomènes douloureux par une thérapeutique étiologique, n'a jamais entraîné de troubles de sevrage.

De nombreux travaux publiés font état de traitements prolongés par le R-875, et concluent également ce problème de l'accoutumance et de l'assuétude par une réponse négative. (G. Boudin et J. Barbizet [15, 16] ; R. Soupault et coll. [28, 29, 30] ; H. Serre [27] ; P. Piulachs [25] ; F. Alvarez-Ude [12]). Rappelons enfin que l'accoutumance n'apparaît pas chez l'animal.

CONCLUSIONS

Utilisé en neurochirurgie chez 190 malades appartenant au Centre de Neuro-Chirurgie du Professeur Agrégé M. David (Hôpital Sainte-Anne, Paris), dans les périodes pré, per et post-opératoires, le R-875 (2:2 diphényl-3-méthyl-4-morpholino-butyryl-pyrrolidine base dextrogyre), comme pouvait le faire prévoir son étude expérimentale, *s'est montré un analgésique puissant*. L'étude clinique que nous en avons faite a surtout porté sur son utilisation comme adjuvant analgésique de la narcose, au cours de 192 interventions très diverses : administré par voie intra-veineuse, il a été substitué à la péthidine dans de nombreuses associations médicamenteuses.

Les principaux effets ainsi mis en évidence ont été :

— En premier lieu *son pouvoir analgésique*, environ vingt fois plus grand que celui de la péthidine à doses égales, entraînant une potentialisation du protoxyde d'azote et des drogues associées, et permettant ainsi d'entretenir un état narco-analgésique prolongé avec des doses globales minimales de chaque produit.

— Accompagnant cette analgésie, une tolérance remarquablement accrue de la muqueuse laryngo-trachéale *envers la sonde d'intubation*, compatible avec un stade de narcose très légère.

— Parmi les effets secondaires : *un myosis constant*, mais surtout *un effet sur les centres respiratoires* bulbaires, se manifestant pour le moindre surdosage. A type de bradypnée ample, il n'entraîne cependant pas d'hypoventilation si l'on respecte une posologie prudente (doses minimales de 0,5 à 2 mg, répétées à la demande, ou introduction dans un soluté de perfusion). La dépression respiratoire résultant d'un surdosage voulu ou accidentel possède un antagoniste puissant et constant : *la N-allyl-normorphine* (Nalorphine) ; elle semble d'autre part

prévenue par l'association de drogues à effet « nalorphine-like » (dérivés de la phénothiazine, et surtout parmi eux la diéthazine ou Diparcol).

L'existence d'une hypertension intra-cranienne notable contre-indique toutefois l'usage du R-875, ou du moins oblige à une prudence accrue dans son emploi.

— Avec la technique utilisée, aucun effet sur le système cardio-vasculaire n'est à redouter.

— Enfin, c'est peut-être par son absence quasi-constante d'effets hypnotiques propres, et par son respect de l'activité électrique corticale, que le R-875 présente un intérêt particulier en neuro-chirurgie : il peut trouver des indications de choix dans les interventions effectuées sous électrocorticographie, ou dans certaines explorations neuro-physiologiques pratiquées à l'état de veille.

En prémédication et dans les suites opératoires, il agit également de façon puissante et constante sur les phénomènes douloureux.

Vu :

LE DOYEN :
L. BINET.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
J. SENEQUE.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS :
J. SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

I. — Travaux publiés sur le R-875.

a) Pharmacologie :

1. GARCIA-VALDECASAS (Pr. Fr.). — Estudio farmacológico del R-875. *Medicamenta*, XV, n° 314, pp. 293-298, 9-11-57.
2. JAGENEAU (A.) et JANSSEN (P.). — *Arch. Inter. Pharmacodyn.*, 106, p. 199, 1956.
3. JANSSEN (P.). — Over de pharmacologie van een reeks propylaminen. Proefschrift Geaggregeerde Hoger Onderwijs Pharmacologie, Univ. Gent., 1956 (*Thèse d'Agrégation en Pharmacologie*, Université de Gand).
4. JANSSEN (P.). — *Verhandelingen der Koninklijke Vlaamse Akademie voor Geneeskunde van België*, 18, p. 136, 1956.
5. JANSSEN (P.). — A new series of potent analgesics. *J. Am. Chem. Soc.*, 78, n° 15, p. 3.862, 5-8-56.
6. JANSSEN (P.) et JAGENEAU (A.). — Mydriatic activity of analgesics in mice. *Experientia*, XII, n° 8, pp. 293-294, 1956.
7. JANSSEN (P.) et JAGENEAU (A.). — A new series of potent analgesics : Dextro 2:2-diphenyl-3-methyl-4-morpholino-butyryl-pyrrolidine and related Amides. Part. I. *J. Pharm. and Pharmacol.*, IX, n° 6, pp. 381-400, juin 1957.
— Idem. Part. II. *J. Pharm. and Pharmacol.*, IX, n° 1, pp. 14-21, janv. 58.
8. JANSSEN (P.), ZIVKOVIC (D.) et DEMOEN (P.). — Dehydration of Amino Acides of the Amidone series. *J. Am. Chem. Soc.*, 77, n° 16, p. 4.423, 20-8-55.
9. JANSSEN (P.), ZIVKOVIC (D.), DEMOEN (P.), DE JONGH (D.K.) et VAN PROOSDIJ-HARTZEMA (E.G.). — *Arch. Inter. Pharmacodyn.*, 103, n° 82, pp. 100-120, 1955.
10. JANSSEN (P.), ZIVKOVIC (D.), JAGENEAU (A.) et DEMOEN (P.). — *Arch. Inter. Pharmacodyn.*, 107, p. 194, 1956.
11. DE JONGH (D.K.) et VAN PROOSDIJ-HARTZEMA (E.G.). — Pharmacology of Dextro 2:2-diphényl-3-méthyl-4-morpholino-butyryl-pyrrolidine. *J. Pharm. et Pharmacol.*, IX, n° 11, pp. 730-738, novembre 1957.

b) Clinique :

12. ALVAREZ-UDE (F.). — Algunas características fundamentales de la Clinica del Palfium. *Medicamenta*, XV, n° 314, pp. 315-321, 9-11-57.
13. ASSAF (Th.). — Essais préliminaires sur les effets respiratoires du dextro 2:2-diphényl-3-méthyl-4-morpholino-butyryl-pyrrolidine ou R-875 ou Palfium en anesthésiologie. *Acta de l'Institut d'Anesthésiologie*, tome VI, pp. 185-198, 1957.
14. BARBIZET (J.). — Comparaison de l'effet antalgique de la 2:2-diphényl-3-méthyl-4-morpholino-butyryl-pyrrolidine base dextrogyre (R-875) avec d'autres médicaments par l'épreuve de l'onglée. Comm. à la Soc. de Thérap., séance d 19-6-57 (à paraître). Extrait dans *La Presse Méd.*, 65, n° 72, p. 1.621, 9-10-57.
15. BOUDIN (G.) et BARBIZET (J.). — Estudio del R-875 (2:2-difenil-3-metil-4-morfolino-butiril-pirrolidina, base dextrogira). Su aplicación en Neurologia. *Medicamenta*, XV, n° 314, pp. 307-312, nov. 1957.
16. BOUDIN (G.) et BARBIZET (J.). — Un analgésique central puissant : le R-875. Le 2:2-diphényl-3-méthyl-4-morpholino-butyryl-pyrrolidine base dextrogyre. Son application en neurologie. *La Presse Médicale*, 66, n° 7, pp. 131-134, 25-1-58.
17. BOURGEOIS (M.). — *C.R. Acad. Sciences* (à paraître).
18. DAVID (M.) et DELIGNE (P.). — Un nouvel analgésique de synthèse : le 2:2-diphényl-3-méthyl-4-morpholino-butyryl-pyrrolidine (R-875). Quelques aspects pharmacodynamiques à propos de son utilisation en neuro-chirurgie. *La Presse Médicale*, 65, n° 32, pp. 731-733, 20-4-57.
19. DELIGNE (P.) et GILLES (M.R.). — Le Dextro 2:2-diphényl-3-méthyl-4-morpholino-butyryl-pyrrolidine (R-875) : Essais préliminaires en clinique chirurgicale. *Anesthésie-Analgésie-Réanimation*, XIV, n° 1, pp. 51-63, janvier-février 1957.
20. NAYRAC (P.) et MARTIN (H.J.). — Les douleurs fonctionnelles devant un nouvel analgésique de synthèse (R-875). Etude préliminaire (à paraître).
21. D'ORS (J.P.). — Primeros ensayes en la Clinica con el R-875. *Medicamenta*, XV, n° 314, p. 313, 9-11-57.
22. PEETERS (F.). — Considérations sur les arrière-douleurs et leur traitement au R-875. Une étude double-blind. *Bulletin de la Soc. Royale Belge de Gyn. et d'Obst.*, 27, pp. 265-283, 1957.
23. PEETERS (F.). — Etude clinique de l'emploi du R-875 en obstétrique. *La Presse Médicale*, 66, n° 1, pp. 8-9, 4-1-58.
24. PINTO BASTO (L.). — Un nuevo analgesico de sintesis (R-875). *J. do Med.*, XXXIV, 59, 1957.

25. PIULACHS (P.). — El R-875 como antialgico en Cirurgia. *Medicamenta*, XV, n° 314, pp. 299-302, 9-11-57.
26. DE PRADA (J.). — Ensayos clinicos del R-875. *Medicamenta*, XV, n° 314, 314, 9-11-57.
27. SERRE (H.) et coll. — *Com. à la Soc. d'Anesthésie*, séance du 14-12-57 (à paraître).
28. SOUPAULT (R.), CAROLI (J.), RENON (M.), SCHOPS (Th.) et CHARBONNIER (A.). — Premiers essais en clinique humaine d'un nouvel analgésique de synthèse. *Médecine et Hygiène*, 10 avril 1957.
29. SOUPAULT (R.), CAROLI (J.), RENON (M.), SCHOPS (Th.) et CHARBONNIER (A.). — Primeras aplicaciones clinicas de un nuevo analgesico de sintesis : el 2:2-difenil-3-metil-4-morfolino-butiril-pirrolidina, base dextrogira (R-875 o Palfium). *Medicamenta*, XV, n° 314, pp. 303-306, 9-11-57.
30. SOUPAULT (R.), CAROLI (J.), RENON (M.), SCHOPS (Th.) et CHARBONNIER (A.). — Premiers essais en clinique humaine d'un nouvel analgésique de synthèse : le 2:2-diphényl-3-méthyl-4-morpholino-butyryl-pyrrolidine base dextrogyre (R-875). Commun. Soc. Thérap., séance du 20-2-57. *Thérapie*, XII, n° 6, pp. 898-910, 1957.

II. — Autres références.

31. ANGIBEAUD (P.), BUCHEL (L.) et LEVY (J.). — Analogies structurales et synergie de l'action analgésique. I. Détermination de l'action analgésique, après un stimulus thermique, d'associations d'analgésiques et de quelques types d'analogues structuraux doués de propriétés spasmolytiques. *Anesthésie et Analgésie*, XIII, n° 5, 1956.
32. AUERBACH (J.) et COAKLEY (C.S.). — The effect of Nisentil (Alphaprodine). Hydrochloride and Lorfan (Levallorphan). Tartrate on Respiration. *Current Researches in Anesth. and Analg.*, 35, pp. 468-469, sept.-oct. 1956. *Anal. dans Anesth. Analg.*, XIII, n° 5, p. 985, 1956.
33. BOISSIER (J.R.), DUMONT (C.) et MALEN (C.). — Action analgésique expérimentale du morpholyl-N-tertio-octyl-acétamide (TR-315). *Anesth. Analg.*, XIII, n° 3, pp. 559-564, 1956.
34. BRODOWSKY (R.), DESVALLIÈRES (P.) et SICARD (J.). — Etude critique de 40 observations d'hypotension contrôlée par l'Arfonad en neuro-chirurgie. *Anesth. Analg.*, XIII, n° 5, pp. 922-933, nov.-déc. 1956.

35. DU CAILLAR (J.), BILLET (M.), ANTONMATTEI (J.) et DURAND (M.). — Modalités électroencéphalographiques de quelques types usuels d'anesthésies chirurgicales. *Anesth. Analg.*, XIII, n° 3, pp. 509-529, mai-juin-juillet 1956.
- 35'. DU CAILLAR (J.). — Données récentes sur les ganglioplégiques. *Anesth. Analg. Réanim.*, XIV, n° 4, pp. 966-895, août-sept.-oct. 1957.
36. DAVID (M.) et DELIGNÉ (P.). — Intérêt de l'hypotension contrôlée sous Arfonad en neurochirurgie. *Revue Neurol.*, t. 90, n° 5, pp. 616-619, 1^{er} sem. 54.
37. DELÈGUE (L.), KLEIN (M.R.), CARA (M.) et JOUASSET (D.). — Avantages de la ventilation mécanique équilibrée au cours des interventions neuro-chirurgicales. *Anesth. Analg. Réanim.*, XIV, n° 4, pp. 679-691, 1957.
38. DELIGNÉ (P.) et DAVID (M.). — L'hydroxydione-sodium (Viadril). Essais cliniques en neuro-chirurgie. *Anesth. et Analg.*, XIII, n° 4, pp. 667-693, août-sept.-oct. 1955.
39. ECKENHOFF (J.E.), HERLICH (M.), HEGE (M.J.D.) et JONES (R.E.). — The Combination of Opiate Antagonists and Opiates for the Prevention of Respiratory Depression. *J. Pharm. and Exper. Therap.*, 113, pp. 332-340, mars 1955.
40. FOLDES (F.F.), ZEEDICK (F.J.) et KOUKAL (L.R.). — The Effects of Narcotic Analgetics and Narcotic Antagonists on Respiration. Proceedings of the 4th Congress of the Scandinavian. *Soc. of Anaesth.*, Helsinki, 1956, pp. 145-159.
41. FURNESS (D.N.). — Controlled Respiration in Neurosurgery. *British J. Anaesth.*, 29, 415, 1957.
42. HAZARD (R.). — Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie. Masson et Cie, édit., Paris.
43. HAZARD (R.). — Antidotes de la morphine et de ses succédanés. *Acta de l'Institut d'Anesth.*, T. III, pp. 93-101, 1955.
44. HAZARD (R.). — Pharmacologie, p. 35. *Gazette Médicale de France, Bilan Thérap.*, 1951-56, pp. 13-40.
45. HAZARD (R.) et DELAVEAU (P.). — Recherches sur l'antagonisme entre la morphine et quelques-uns de ses dérivés sur la respiration du lapin. *Arch. Biol. Méd.*, oct. 1956, pp. 473-485.
46. HUGUENARD (P.). — Premiers essais anesthésiologiques avec le Respirateur R.P.R. *Anesth. Analg. Réanim.*, XIV, n° 4, pp. 157-678, 1957.
47. HUGUENARD (P.) et JACQUENOUD (P.). — Problèmes posés à l'anesthésiologiste par le malade neuro-chirurgical. Exposés d'Anesthésiologie. Masson et Cie, édit., Paris, 1956.
- Emploi clinique de l'acépromazine (1522 CB, Plégicil). *Anesth. Analg. Réanim.*, XIV, n° 2, pp. 363-383, mars-avril 1957.
48. KEATS (A.S.). — Effect of Nalorphine and Morphine on cerebrospinal fluid pressure in man. *Med. Proc.*, 13, p. 374 (mars 1954).

49. KEATS (A.S.) et TELFORD (J.). — Nalorphine, Potent Analgesic in Man. *J. Pharm. and Exper. Therap.*, 117, 190, juin 1956.
50. KEATS (A.S.) et TELFORD (J.). — Subjective Effects of Nalorphine in Hospitalized Patients. *J. Pharm. and Exper. Therap.*, 110, 370, mars 1957.
51. KEPES (É.R.). — Effect of Demerol on the cerebrospinal fluid pressure. *Anesthesiology*, 13, p. 281, mai 1952.
52. KEPES (É.R.) et WEISS (S.Z.). — Effect of Viadril (21-hydroxyprégnanédione Sodium Succinate) on the Cerebrospinal Fluid Pressure. *Proceedings of the 4th Congress of the Soc. Sc. of Anaesth.*, Helsinki, 1956, pp. 129-131.
53. KERMEN (R.). — Aspects électroencéphalographiques de l'anesthésie. *Acta de l'Institut d'Anesth.*, T. V, pp. 241-264.
54. LABORIT (H.), COIRAULT (R.), DAMASIO (R.), GAUJARD (R.), LABORIT (G.) et FABRJZY (P.). — Sur un type nouveau d'anesthésie chirurgicale et sur l'emploi en thérapeutique d'un dépresseur du cortex cérébral (S.C.T.Z.). *Anesth. Analg. Réanim.*, XIV, n° 2, pp. 384-411, mars-avril 1957.
55. MERCIER (J.) et SHAW (F.H.), BOISSIER (J.) rapp. — Antagonisme entre la morphine et le 2,4-diamino-phényl-thiazole (daptazole) au niveau du centre respiratoire et des systèmes qui contrôlent l'état vigile. *Comm. à la Soc. Fr. de Thér. et de Pharmacodyn.*, séance du 19-XII-1956. Résumé dans *Anesth. Analg.*, XIV, n° 2, p. CXV, 1957.
56. NEUROCHIRURGIE (1^{er} Congrès International de). — Bruxelles, 21-28-VII-1957. L'usage thérapeutique de l'Hypothermie. Rapports de SWETT et coll., LAZORTHES (G.) et CAMPAN (L.), SEDZIMIR (C.B.) et DUNDEE (J.W.), BOTTERELL (F.H.) et coll., et nombreuses comm. Travaux résumés par CAMPAN (L.) dans *Anesth. Analg.*, XIV, n° 4, CCXLIII-CCCLV.
57. RADNAY (P.A.). — Nitrous Oxide - Oxygen Anesthesia Supplemented by Levo-Dromoran Tartrate and Lofan T.M. Tartrate. *The Journal of the Intern. College of Surgeons*, XXVI, n° 2, août 1956, pp. 155-165.
58. RADOUCO-THOMAS (C.). — Morphinomimétiques et morphinoblocants en anesthésie générale. *Der Anaesthesist*, 6-1-57. Analysé dans *Anesth. Analg.*, XIV, n° 3, p. 633.
59. SCHNEIDER (J.). — Electroencéphalographie et anesthésie. *Acta de l'Institut d'Anesth.*, T. I, 1953.
60. SCHNEIDER (J.). — L'anesthésie et ses données électroencéphalographiques. *Cahiers d'Anesth.*, T. 2, n° 3-4, 1954.
61. SCHNEIDER (J.) et BAUMGARTNER (J.). — Le sommeil au Viadril (hémisuccinate de 21-hydroxyprégnanédione) et son image électroencéphalographique ; étude comparative de certaines manifestations électrocliniques induites par penthio-barbital et Viadril. *Anesth. Analg.*, XIII, n° 2, pp. 258-270, 1956.

62. VOURC'H (G.). — Anesthésiologie en neuro-chirurgie. Cours pour la prép. au Certif. d'Anesth., t. V, pp. 939-949, édit. Arnette, 1954.
63. VOURC'H (G.), ARFEL (G.) et GUIOT (G.). — Possibilité d'électrocorticographie sous anesthésie générale. *Anesth., Analg., Réanim.*, XIV, n° 2, pp. 286-298, mars-avril 1957.
64. WORINGER (E.). — L'anesthésie en neurochirurgie. Rapport à la réunion annuelle de la Société de Neurochirurgie, Alger, 19-21 avril 1954. Masson et Cie, édit., Paris. *Revue Neurol.*, 90, pp. 361-433, n° 5, 1^{er} sem. 1954.

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
Propriétés pharmacologiques	11
Etude expérimentale	11
Etude clinique	16
— Les malades	16
— Les interventions	16
— Les anesthésies utilisées	19
Conclusions	51
Bibliographie	53

